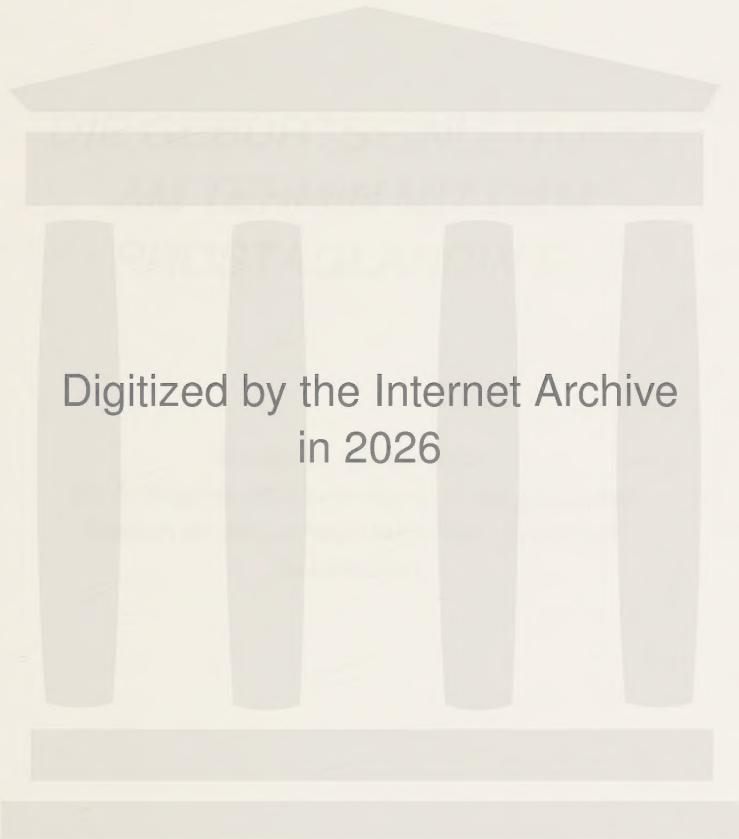


DIE GEBURTSEINLEITUNG
AM TERMIN MIT DEM
PROSTAGLANDIN E₂

Wilhelm R. Kranz

Diss
München
1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554826_0047

*Aus der II. Frauenklinik der Universität München
Univ. Prof. Dr. med. K. Richter*

DIE GEBURTSEINLEITUNG AM TERMIN MIT DEM PROSTAGLANDIN E₂

*Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin an der Ludwig-Maximilian-Universität
zu München.*

*Vorgelegt von
Wilhelm R. Kranz
aus München*

München 1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Richter

Mitberichterstatter: PD. Dr. med. V. Zahn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.03.1985

<u>Inhaltsverzeichnis -I-</u>	Seite
Vorwort.....	11
Wichtiger Abkürzungshinweis.....	12
<u>A.EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG.....</u>	13
<u>B.ALLGEMEINER TEIL.....</u>	15
1.0 Geschichte der Prostaglandine und ihr Vorkommen im Organismus.....	15
<u>1.1 Nomenklatur und Chemie der Prostaglandine.....</u>	16
1.1.1 Bildung der Prostaglandine.....	17
1.1.2 Metabolismus der Prostaglandine.....	20
<u>1.2 Wirkungen der Prostaglandine.....</u>	20
1.2.1 Wirkung in der Medizin.....	21
1.2.2 Wirkung der Prostaglandine als Therapeutika für die Gynäkologie und Geburtshilfe.....	22
1.2.3 Wirkung der Prostaglandine auf die männliche Fertilität.....	24
1.2.3.1 Wirkung eines PGE-Antagonisten als Kontrazeptivum.....	25
1.2.3.2 Postcoitale Resorption der Prostaglandine....	25
1.2.4 Wirkung der Prostaglandine auf den nichtgraviden Uterus.....	25
1.2.4.1 Wirkung bei der Menstruation.....	25
1.2.4.2 Mitwirkung der Prostaglandine bei der primären Dysmenorrhoe.....	26
1.2.4.3 Wirkung der Prostaglandine auf das Myometrium.....	27
1.2.5 Wirkung der Prostaglandine auf die glatte Muskulatur der Tube.....	27
1.2.6 Wirkung der Prostaglandine auf das Ovar - Möglichkeit eines "post-conceptives"- PG-Kontrazeptivum.....	28

Inhaltsverzeichnis -II-

Seite

1.2.7 Wirkung der Prostaglandine auf den schwangeren Uterus.....	29
1.2.7.1 Prostaglandine als Abortiva.....	32
1.2.7.1.1 Der therapeutische Abort.....	32
1.2.7.2 Prostaglandine in der Plazentarperiode.....	33
1.2.8 Wirkung auf die Bronchialmuskulatur.....	33
1.2.9 Mitwirkung der Lunge.....	33
1.2.10 Wirkung auf die Gefäßmuskulatur.....	34
1.2.11 Renaler Hochdruck durch verminderte Sekretion renaler PG ?	34
1.2.12 Wirkung der Prostaglandine auf die Catecholaminfreisetzung.....	35
1.2.13 Wirkung der Prostaglandine auf die Adenylatcyclase und Stoffwechsel.....	36
1.2.14 Wirkung der Prostaglandine auf den Magen.....	37
1.2.15 Prostaglandine im Zentralnervensystem.....	37
1.2.16 Schmerzerzeugende Wirkung der Prostaglandine..	38
1.2.17 Wirkung der Prostaglandine auf Permeabilitätsänderungen.....	40
1.2.18 Wirkung der Pyretika auf Prostaglandine - mögliche Ursache für Fieber unklarer Genese.....	40
<u>2.0 Physiologie der Wehentätigkeit.....</u>	<u>41</u>
2.1 Bildung, Leitung und Ausbreitung der Erregung.....	42
2.2 Auslösung, Übertragung und Fortleitung der Erregung.....	43
2.2.1 Auslösung auf humoralem Wege.....	43

Inhaltsverzeichnis -III-

Seite

2.2.2 Auslösung der Erregung auf vegetativ-nervösem Wege.....	44
2.2.2.1 Vergleich zwischen Präpotential und prostaglandininduzierter Wehen=amplitude im CTG.....	45
2.2.3 Erregungsübertragung.....	46
2.2.4 Nervöse Versorgung des Uterus.....	47
2.2.4.1 Modifizierung des Ahlquist-Schemas durch humorale Faktoren.....	48
2.2.5 Durchblutung des graviden Uterus.....	50
<u>C. SPEZIELLER TEIL.....</u>	55
3.0 Patientinnengut und Untersuchungsmethode.....	55
3.1 Zielsetzung.....	55
3.2 Auswahl der Patientinnen.....	55
3.2.1 (Siehe) Tabelle 1: Angaben zum Patientinnenkollektiv.....	56
3.3 Beobachtung und Aufzeichnung einzelner Parameter.....	56
3.3.1 Alle Beobachtungen werden in Berichtbögen aufgezeichnet.....	57
3.3.1.1 Vor der Behandlung.....	57
3.3.1.2 Während der Behandlung.....	57
3.3.2 Untersuchungsanordnung.....	58
<u>4.0 Ergebnisse.....</u>	60
4.1 Der wehenfördernde Effekt der Prostin E ₂ -Tablette.....	60
4.1.1 Gesamtdauer der Prostaglandingabe.....	61
4.1.2 Eingenommene Gesamtmenge an Prostin E ₂ -Tabletten.....	61

Inhaltsverzeichnis -IV-

Seite

4.1.3 Pelvic-score (nach Bishop).....	63
4.1.4 Gesamtdauer der Wehen bis zur Geburt.....	65
4.1.5 Zeit von der Gabe der 1.Tablette Prostin E ₂ bis zum Auftreten von initialen Kontraktionen des Uterus.....	65
4.1.5.1 Anzahl der Tabletten bis zu diesem Zeitpunkt.....	66
4.1.6 Zeit von der Gabe der ersten Tablette Prostin E ₂ bis zum Auftreten von wirkungsvollen Kontraktionen des Uterus.....	66
4.1.6.1 Anzahl der Tabletten bis zu diesem Zeitpunkt.....	66
4.1.7 Zeitspanne zwischen der ersten Tablette Prostin E ₂ bis zur Geburt.....	67
4.2 Nachgeburt und Asphyxie-Index.....	67
4.3 Prostin E ₂ -Tablette und die Wirkung auf den Kreislauf und Temperatur.....	67
4.3.1 Blutdruck.....	68
4.3.1.1 Vor Medikation.....	68
4.3.1.2 Während der Behandlung.....	68
4.3.1.3 Zur Zeit der Geburt.....	68
4.3.1.4 Eine Stunde nach der Geburt.....	68
4.3.2 Puls.....	69
4.3.2.1 Vor Medikation.....	69
4.3.2.2 Während der Behandlung.....	69
4.3.2.3 Zur Zeit der Geburt.....	69
4.3.2.4 Eine Stunde nach der Geburt.....	69

<u>Inhaltsverzeichnis -V-</u>	Seite
4.3.3 Temperatur.....	69
4.3.3.1 Vor Medikation.....	69
4.3.3.2 Zur Zeit der Geburt.....	69
4.3.3.3 Temperaturschwankungen während der Behandlung.....	70
4.3.3.4 ...eine Stunde nach der Geburt.....	70
4.3.4 Diurese.....	70
<u>5.0 Nebenwirkungen der Prostin E₂-Tablette.....</u>	<u>71</u>
5.1 Bei der Mutter.....	71
5.2 Von Seiten des Fetus.....	71
5.3 Therapieversager.....	72
5.3.1 Relative Therapieversager.....	72
5.3.2 Absolute Therapieversager.....	73
5.3.2.1 Erster Fall.....	73
5.3.2.2 Zweiter Fall.....	74
5.3.2.3 Dritter Fall.....	75
5.3.2.4 Vierter Fall.....	75
5.3.2.5 Fünfter Fall.....	75
<u>6.0 Dosierung.....</u>	<u>75</u>
<u>D. DISKUSSION.....</u>	<u>76</u>
7.1 Zustandsdiagnostik des Neugeborenen.....	76
7.2 Säure-Basen-Status.....	76
7.3 Wehenpathologie.....	76

Inhaltsverzeichnis -VI-

Seite

7.4 Mütterliche und sonstige Nebenwirkungen.....	80
7.5 Wehenpathologie und Dosierung.....	80
7.5.1 Für und Wider der Geburtseinleitung am Termin mit der Prostin E ₂ -Tablette.....	81
7.6 Meinung des Untersuchers.....	82
<u>E. ZUSAMMENFASSUNG</u>	86
Summary.....	86
Tabellenteil.....	87
<u>F. LITERATURÜBERSICHT</u>	94
<u>G. LEBENSLAUF DES VERFASSERS</u>	107

Vorwort

Wenn es mir heute als Familienvater und als Assistenz=
arzt im Fach Chirurgie gelingt, meine Dissertation
vorlegen zu dürfen, so möchte ich an erster Stelle
für die Überlassung des Themas Herrn Univ.Prof. Dr.
med. K. Richter meinen großen Dank aussprechen.

Außerdem danke ich Herrn Dr. med. Volker Zahn für die
Betreuung bei der Durchführung der klinischen Arbeit.

Wilhelm Kranz

München, im Herbst 1984

Wichtiger Abkürzungshinweis

Schreibmaschinen mit deutscher "Normtastatur" weisen kein Zeichen für "Mikron", laut Duden in Kurzform "My" genannt, auf. Die für My übliche Kurzbezeichnung enthält die deutsche "Normtastatur" nicht.

Anstelle der für My üblichen Kurzbezeichnung hat der Verfasser daher in dieser Arbeit -y- der Normtastatur verwendet. Dazu ein Beispiel:

Im Abschnitt 1.2.3 (Wirkung der Prostaglandine auf die männliche Fertilität) findet sich unter anderem der Wert 100 yg/ml, also 100 Myg/ml (= 100 μ g/ml).

Der Verfasser bittet um Verständnis, wie hier dieses typographische Problem der deutschen Normtastatur einer Schreibmaschine (System IBM-Kugelpopf) gelöst wurde.

Ap = Austreibungsperiode
I.K. = initiale Kontraktionen
ODI = Orasthin-Dauerinfusion

A. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Der Einleitung oder Programmierung einer Geburt im Sinne der Terminierung zu einem gewünschten Zeitpunkt unter optimalen Bedingungen wird seit einigen Jahren ein verstärktes Interesse entgegengebracht.

Die starke Verbreitung der Abortinduktion mit Prostaglandinen $F_{2\alpha}$ intravenös hatte zu Anwendungsversuchen dieser Substanz auch bei der Geburtseinleitung am Termin geführt. Die Ergebnisse, vor allem in Verbindung mit Oxytocin, waren bezüglich oxytocinrefraktärer Einleitungsversuche recht ermutigend.

Hillemanns und Mitarbeiter (48) fanden bei der Gegenüberstellung von Patientenkollektiven, die einmal programmierte Geburten und gleichartige Einleitungen bei Übertragungsverdacht, zum anderen unkomplizierte Spontangeburten enthielten, daß die Ergebnisse bei den eingeleiteten Geburten besser waren als bei den Spontangeburten.

Die Suche nach einer sicher weheninduzierenden Substanz mit möglichst wenigen Nebenwirkungen ergibt sich aus den Gefahren für Mutter und Kind durch die Empfindlichkeit des Uterus zum Zeitpunkt der Geburt. Zu den Indikationen einer wehenfördernden Substanz zählen:

- Einleitung der Geburt bei Gefahr der Übertragung,
- Verstärkung der Wehen bei wehenschwachem Uterus,
- Zur Kontraktion des Uterus im Anschluß an eine Schnittentbindung,
- Bei Blutungen post partum aus einem atonischen Uterus,
- Bei EPH - Gestose und Diabetes mellitus
- Bei Rh - Inkompatibilität,
- Bei tiefsitzender Plazenta,

- Bei Plazenta-Insuffizienz,
- Bei vorzeitigem Blasensprung,
- Bei intrauterinem Fruchttod, sowie
- Bei der programmierten Geburt.

Zur Geburtseinleitung fand neben dem Oxytocin in den letzten Jahren vermehrt auch das Prostaglandin E_2 als wehenauslösende Substanz Verwendung. Hierüber liegen bereits zahlreiche klinische Anwendungsberichte vor (36, 96, 6, 15, 63).

Eine andere Applikationsform von Prostaglandin zur Geburtseinleitung bot sich als orales Prostaglandin E_2 in Tablettenform an. Oberflächlich betrachtet schien diese Applikationsform eines Prostaglandins von vornherein zur Geburtsinduktion nicht empfehlenswert zu sein, wegen der

- schlechten Steuerbarkeit,
- Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt mit Übelkeit und Erbrechen, sowie
- der Gefährdung der Patientin bei einer potentiellen Narkose durch Belastung des Magen-Darm-Traktes.

Dies schienen Gegenargumente zu dieser Methode zu sein.

Auf der anderen Seite verheißt die orale Gabe des Prostaglandins E_2 auf den ersten Blick die Unabhängigkeit der Patientin vom Dauertropf.

Aus dem angloamerikanischen Schrifttum sind jedoch Publikationen bekannt geworden, die eindeutig für diese Anwendungsart zur Geburtseinleitung sprechen, und zwar vor allem hinsichtlich ihrer unkomplizierten Anwendungsweise in Routinekrankenhäusern.

In dieser Studie wird die Aufgabe gestellt, die

Prostaglandin E₂-Tablette zur Geburtseinleitung am Termin einer klinischen Prüfung zu unterziehen, wobei besonderes Augenmerk auf die Wirksamkeit und Sicherheit der Substanz gerichtet werden sollte.

B. ALLGEMEINER TEIL

1.0 Geschichte der Prostaglandine und ihr Vorkommen im Organismus

Diese Substanzen sind seit 1930 durch die Beobachtung von Uteruskontraktionen und -erschaffungen am menschlichen, nichtgraviden Uterus in vitro und in vivo nach der Instillation von Samenflüssigkeit bekannt (63). Diese Beobachtungen machten die beiden New Yorker Gynäkologen Kurzrok und Lieb.

Einige Jahre später wurden die Versuche über die stimulierende Aktivität der menschlichen Samenflüssigkeit unabhängig von einander von Goldblatt (45) in England und von Euler (40) in Schweden fortgeführt. Es ist das Verdienst von Euler, daß er 1936 herausfand, daß auch die Samenflüssigkeit einiger anderer Spezies eine ähnliche Wirkung am Uterus hervorruft. Aus der Samenflüssigkeit und aus Extrakten männlicher, akzessorischer Geschlechtsdrüsen fand er als wirksame Substanz eine fettlösliche Säure, der er, in der Meinung, daß sie vor allem in der Prostata gebildet wird, den Namen Prostaglandin gab. Heute ist bekannt, daß der Hauptteil der biologischen Aktivität der Samenflüssigkeit aus den Glandulae vesiculares stammt und daß die Prostaglandine in vielen tierischen Organismen vorkommen, auch bei weiblichen Individuen. Sie finden sich in Thrombozyten, in entzündeten Gewebsgebieten, im Zentralnervensystem, in der Lunge, in der Niere, in der Schilddrüse, und im Herzen.

Weiter weiß man heute, daß das Prostatasekret keinen signifikanten Prostaglandingehalt besitzt. Eine der Hauptbildungsstätten scheinen die interstitiellen Zellen des Nierenmarkes darzustellen. In vivo findet die Synthese in den unterschiedlichen Organen unter nervaler Stimulation statt (Abb. 1,2,3,4). Es ist jedoch nicht bekannt, ob die Prostaglandine, von denen man inzwischen 16 verschiedene Verbindungen kennt, am Ort ihrer Synthese auch eine Wirkung entfalten.

Für zwei Jahrzehnte gerieten die Arbeiten von Kurzrok und Lieb, von Goldblatt und von v. Euler in Vergessenheit, bis Anfang der sechziger Jahre schwedische Forscher, vor allem die Arbeitsgruppe um Bergström, hier vor allem Samuelsson und Sjöval, eine ganze Familie der Prostaglandine isolierten und charakterisierten (89).

1.1. Nomenklatur und Chemie der Prostaglandine

Prostaglandine leiten sich aus langkettigen, ungesättigten Hydroxysäuren, die einen Zyklopentanring enthalten und 20-C-Atome besitzen, ab.

Die spezielle Struktur wird durch Nachstellung von Großbuchstaben angegeben, sowie durch Index-Ziffern hinter der Abkürzung PG. Die Großbuchstaben A, B, E, F, die Ziffern 1 oder 2 und Alpha kommen vor.

1.1.1 Bildung der Prostaglandine

Gebildet werden die Prostaglandine aus den Fettsäuren Arachidonsäure und Dihomo- γ -Linolensäure, die beide von der essentiellen Fettsäure Linolensäure abstammen.

Die synthetisierenden, durch Oxydation cyclisierenden mikrosomalen Enzyme heißen Prostaglandinsynthetasen. Teilweise kann eine solche Synthese sehr kurzfristig erfolgen, z.B. auf einen Stimulus in Thrombocyten.

Abbildung 1 mit 4: Arachidonsäure, Prostanoidsäure, Prostaglandin.

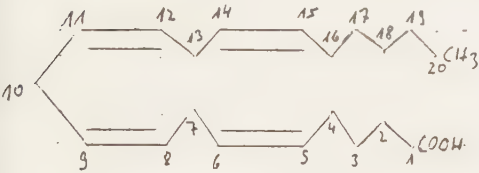


Abb. 1 Arachidonsäure

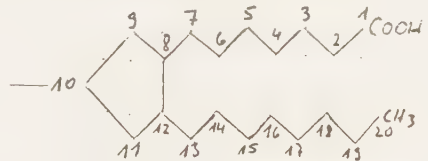


Abb. 2 Prostanoidsäure

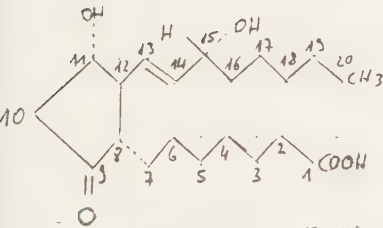


Abb. 3 Typisches Prostaglandin E_1

25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ im Samen = alpha 15
dihydroxy-9 keto-prost-13-
Enoic-Säure

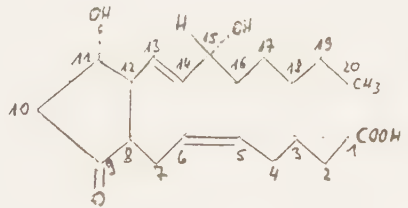


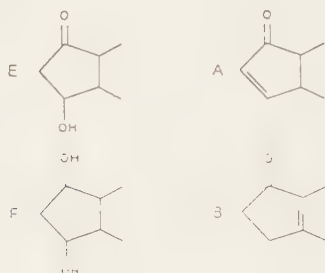
Abb. 4 Prostaglandin E_2

Die prosthetischen Gruppen auf derselben Seite des Ringes wie die Karboxylgruppe sind in α -Position und die auf der Seite der Alkylgruppe in β -Position angeordnet.

Alle Prostaglandine des E-Typen enthalten am 5-Ring eine 11 α -Hydroxylgruppe und in Stellung 9 eine Keto-Gruppe. Prostaglandine des F-Typen sind Analoge der E-Typen, bei denen die Keto-Gruppe in Stellung 9 zu einem Hydroxyl reduziert ist. Durch Dehydrierung entstehen aus den E-Verbindungen die A- und durch Umlagerung aus diesen die B-Prostaglandine. Durch Hydroxylierung der A- und B-Prostaglandine am C-19 entstehen die 19-OH-PG.

Die Zahl hinter den Buchstaben kennzeichnet die Anzahl der Doppelbindungen im Molekül. Die Zahl 1 kennzeichnet eine 13:14-trans-Doppelbindung, die Zahl 2 zusätzlich eine 5:6-cis-Doppelbindung und die Zahl 3 eine 17:18-cis-Doppelbindung.

Abb.5 Charakteristische Ringstruktur der E-,F-,A- und B-Prostaglandine.



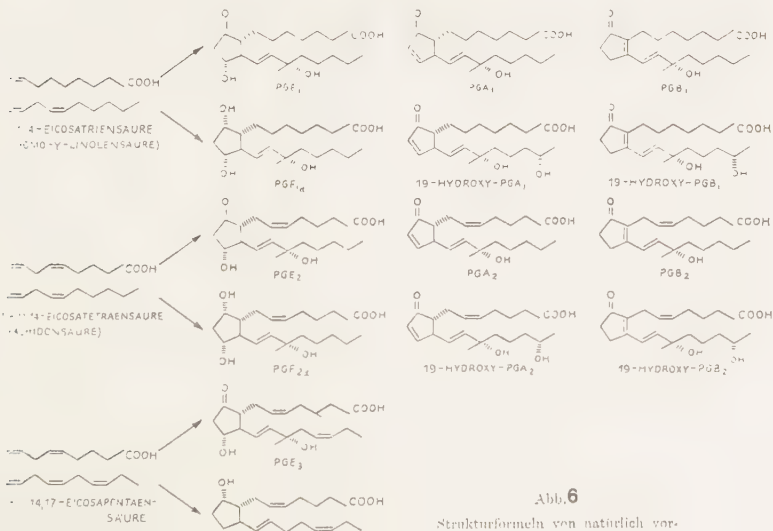
Die strukturelle Beziehung zwischen den Prostaglandinen und den ungesättigten Fettsäuren wurde 1964 nachgewiesen (7, 32, 33).

Die 3 ungesättigten Fettsäuren Dihomo- γ -Linolensäure (8,11,14-Eicosatriensäure), Arachidonsäure (5,8,11,14-Eicosatetraensäure) und 5,8,11,14,17-Eicosapentaensäure sind die Vorstufen für die Biosynthese der primären Prostaglandine in vivo (Abb.6). Als "primäre" Prostaglandine werden die Prostaglandine des E- und F-Types bezeichnet, weil jedes der 6 nicht eine Vorstufe des anderen darstellt.

Die weiteren natürlich vorkommenden Prostaglandine entstehen metabolisch aus den 6 primären. Die natürlichen PG enthalten am C-15-Atom eine α -Hydroxy-Gruppe und eine 13:14-trans-Doppelbindung im Molekül. Die bedeutendsten Verbindungen für die Klinik sind PGE_1 , PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, und PGA_1 .

Ausführliche Beschreibungen über die Chemie und Biochemie der Prostaglandine finden sich bei (40,49,101).

Abb. 6 Strukturformeln von natürlich vorkommenden Prostaglandinen und ihren Vorstufen (76).



Die "unnatürlichen" Prostaglandine, die man heute synthetisieren kann, haben ebenfalls eine biologisch aktive Wirkung, zeigen allerdings eine von 20 abweichende Kohlenstoffatomanzahl im Molekül.

1.1.2 Metabolismus der Prostaglandine

Die qualitative und vor allem die quantitative Bestimmung der Prostaglandine in biologischen Proben ist immer noch schwierig und zeitaufwendig. Die Bestimmung und der Nachweis wurde mit chromatographischen Techniken am glatten Muskelpräparat von Ratte, Meerschweinchen und Hamster durchgeführt (3).

Von Bygdeman und Mitarb. (19) beschreibt eine quantitative, rein chemische Nachweismethode. Der Entwicklung hochempfindlicher Radioimmunoassays für den Nachweis einzelner Prostaglandine wird viel Hoffnung entgegengebracht.

Reduktion der OH-Gruppen und Auflösung der Doppelbindungen sowie die β -Oxydation sind die Hauptmechanismen, die abhängig von der Art des Prostaglandins sehr schnell ablaufen können. Bei dem Abbau erfolgt eine Reduktion der C-13:14-Doppelbindung, Dehydrierung der Hydroxylgruppe am C-15-Atom durch die β -Oxydation. Die Ringstruktur wird völlig über die Nieren ausgeschieden (Übersicht bei 4,20).

1.2 Wirkungen der Prostaglandine

Die Wirkung der Prostaglandine ist sehr vielfältig und zum Teil von Organ zu Organ gegensätzlich, da es keinen einheitlichen Prostaglandinrezeptor gibt.

So bewirken sie an der glatten Muskulatur einmal Kontraktionen (Uterus, Darmmotilität), andere Prostaglandine an den Blutgefäßen Dilatation. Die Wirkung an den Gefäßen ist wiederum abhängig von der chemischen Struktur des einzelnen PG, so senken die Prostaglandine A und E den Arterioltonus, die PGF erhöhen ihn. Im Stoffwechsel werden Fettsäuren und Glycerin reduziert freigesetzt. Ferner vermindern sie im Blutkreislauf die Thrombocytenaggregation.

1.2.1 Wirkung in der Medizin

Eine wichtige Rolle scheinen die PG auch in Frühstadien der Entzündung zu spielen. Die Gewebsschädigung durch Bakterien oder Viren soll mit der Freisetzung von Prostaglandinen einhergehen. Durch die Prostaglandinwirkung wird die Permeabilität von Venolen und Kapillaren erhöht und somit der Austritt von Proteinen, Flüssigkeit und polymorphkernigen Granulocyten begünstigt und damit eine Anschwellung hervorgerufen. Die prostaglandinbedingte Vasodilatation tritt 20 Minuten nach einer Gewebsschädigung auf und kann auch durch Noradrenalin lange Zeit nicht durchbrochen werden.

Wenn nun Substanzen wie die Prostaglandine in sehr geringen Konzentrationen von 0,01 ng/ml bis 10 ng/kg (Übersicht bei 8, 50, 51) Wirksamkeit entfalten, rasch metabolisiert werden und es unter nervaler Stimulation zu ihrer Bildung kommt, dann kommt solchen Substanzen mit großer Wahrscheinlichkeit eine physiologische Bedeutung im Organismus zu.

Man kann die Wirkung der Prostaglandine folgendermaßen zusammenfassen:

1. Stimulation der glatten Muskulatur (mit Ausnahme der glatten Muskulatur der Gefäße).
2. Mögliche allgemeine Bedeutung bei der Muskelkontraktion (Membrandepolarisation durch Ca^{++} -Ionen-Freisetzung).
3. Periphere Vasodilatation (mit Ausnahme der PGF, die eher Pressoren sind).
4. Hemmung der Lipolyse.
5. Hemmung der Aggregation der Thrombozyten.
6. Hemmung der Magenmotorik und Magensaftsekretion.
7. Bronchodilatation.
8. Hemmung der Spontanaktivität des ZNS.

Der klinische Einsatz der Prostaglandine wird gegenwärtig bei Bronchialasthma, Hypertonie, Diabetes mellitus, Thromboseprophylaxe, nasale Vasokonstriktion und Hemmung der Magensaftsekretion erprobt.

1.2.2 Wirkung der Prostaglandine als Therapeutika für die Gynäkologie und Geburtshilfe

Für die Prostaglandine wird in Zukunft eine große Bedeutung für die Kontrazeption und Wehenauslösung postuliert. Weitere Anwendungsgebiete für die PG sollen die Diagnostik und die Therapie männlicher Fertilitätsstörungen sein. Von der IPPF (90) wird die Fertilitätskontrolle seit der normalen Kontrazeptiva als fundamentaler Fortschritt in der Familienplanung angesehen.

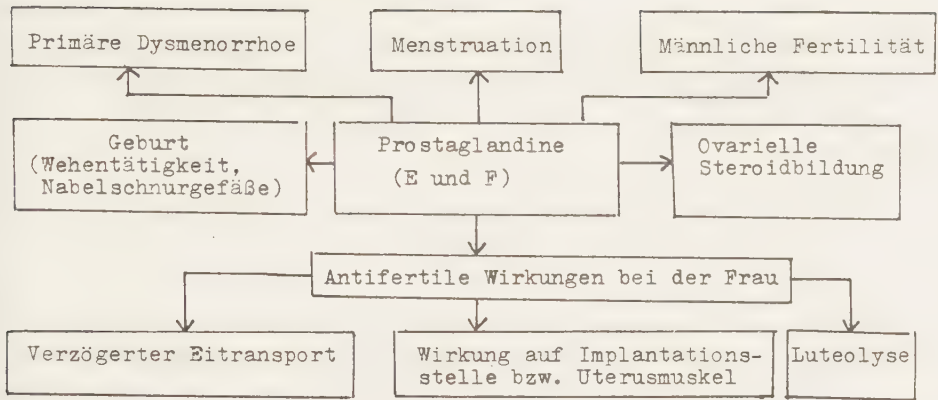


Abb. 7 Mögliche physiologische und pharmakologische Bedeutung der Prostaglandine in der Biologie der Fortpflanzung

Nachdem die allgemeine Bedeutung und Wirkung der Prostaglandine dargelegt wurde, soll nun die Wirkung der Prostaglandine auf die einzelnen Systeme gezeigt werden.

1.2.3 Wirkung der Prostaglandine auf die männliche Fertilität

Da die Prostaglandine ubiquitär im Gewebe der menschlichen Fortpflanzungsorgane vorkommen, sie dort eine sehr starke biologische Aktivität entfalten, sie zudem in der Samenflüssigkeit in sehr hoher Konzentration von über 100 yg/ml vorkommen, hat schon Asplund 1947 eine Beziehung zwischen Gesamt-PG-Konzentration der Samenflüssigkeit und dem Grad der Fertilität vermutet. Seit kurzem ist aber wahrscheinlich, daß es nicht der Gesamt-PG-Gehalt ist, der in Korrelation zur Fertilität steht, sondern nur der PG-E-Gehalt der Samenflüssigkeit (18, 19,46), wie Bygdeman und Mitarb. berichten. Sie nehmen an, daß die PG-E beim reproduktiven Prozeß eine bedeutende Rolle spielen müssen.

So waren auch bei Spermaproben von Männern aus sterilen Ehen unklarer Genese in 40% der Fälle der PG-E-Gehalt unter 11 yg/ml, während die Spermaproben bei Männern mit normaler Fertilität immer eine durchschnittliche Konzentration von 55yg/ml aufwiesen.

Dagegen konnte keine signifikante Differenz zwischen fertilen und infertilen Männern festgestellt werden in Bezug auf den Gehalt an F-,A-,B- und 19-OH-Prostaglandinen (18), sowie an Fruktose und saurer Phosphatase im Spermaplasma. Auch scheint keine Korrelation zwischen dem PG-E-Gehalt des Spermaplasmas und der Spermiedichte, und Spermienmotilität, sowie dem Auftreten abnormer Spermienformen bei infertilen bzw. fertilen Männern zu bestehen.

Dagegen soll eine Korrelation zwischen dem Gesamt-PG-Gehalt der Samenflüssigkeit und Spermiedichte bei Oligo- bzw. Hypospermie bestehen (47). So kommt es bei Zufuhr von Testosteron oder HCG zu einer Vermehrung der PG im Spermaplasma und zur Zunahme der Spermienzahl.

1.2.3.1 Wirkung eines PGE-Antagonisten als Kontrazeptivum

Klinische Untersuchungen mit dem Samen infertiler Männer bei der künstlichen Insemination unter Zusatz von PGE werden durchgeführt. Günstige Ergebnisse hierbei könnten die Entwicklung eines spezifischen PGE-Antagonisten fördern und eine Verwendung als Kontrazeptivum nach sich ziehen.

1.2.3.2 Postcoitale Resorption der Prostaglandine

Nach der Ejakulation werden die PG des Spermaplasmas aus dem in der Vagina und Uterus deponierten Samen resorbiert. Dies wurde erstmals von Asplund 1947 mit menschlichem Samen an Kaninchen bewiesen. Später wurde der Beweis für die Resorption mit radioaktiv markierter Prostaglandine und auch indirekt durch Veränderungen des Widerstandes bei tubarer Insufflation (Rubin-Test) nach intravaginaler Applikation von PG erbracht.

1.2.4 Wirkung der Prostaglandine auf den nichtgraviden Uterus

Während im Spermaplasma die E-PG vorherrschen, sind es im Menstrualblut die F-PG (55).

1.2.4.1 Wirkung bei der Menstruation

Die Biosynthese erfolgt wahrscheinlich vor oder während

der Menstruation verstärkt im Endometrium, oder ihr Abbau ist in dieser Zeit verzögert (55). In vitro konnte eine PG-Synthese in kürettiertem Endometrium demonstriert werden (32). Der Arbeitskreis um Pickles fand, daß die $F_{2\alpha}$ -PG und die E_2 -PG für die koordinierten Kontraktionen verantwortlich sind, mit denen während der Menstruation das Endometrium abgestoßen wird (26, 87,85,86).

1.2.4.2 Mitwirkung der Prostaglandine bei der primären Dysmenorrhoe

Bei der primären Dysmenorrhoe kommt den F-Prostaglandinen eine große Bedeutung zu. Die dysmenorrhoeischen Beschwerden werden von Pickles und Mitarb. (88) mit einer Überproduktion von $F_{2\alpha}$ -Prostaglandinen im Endometrium in Zusammenhang gebracht. Sie wirken spasmogen (86,88) und sind im Menstrualblut bei Frauen mit primärer Dysmenorrhoe erhöht. Eine signifikante Erhöhung der Gesamt-PG im Menstrualblut liegt jedoch nicht vor. Da in-vitro-Experimente gezeigt hatten, daß die Prostaglandine der E-Gruppe im allgemeinen hemmend auf die spontane Motilität des nichtschwangeren Uterus wirken, während die F-Prostaglandine kontrahierend einwirken (17), sind Überlegungen laut geworden, die E-Prostaglandine zur Therapie der Dysmenorrhoe einzusetzen. Roth-Brandel und Mitarb. (97) zeigten jedoch, daß sowohl die $F_{2\alpha}$ - als auch die E-Prostaglandine beim nichtschwangeren Uterus in vivo Kontraktionen auslösen. Eine Therapie der Dysmenorrhoe mit PGE erscheint deshalb unwahrscheinlich. Spezifische F-PG-Antagonisten könnten hier bei der Therapie der primären Dysmenorrhoe von großem Nutzen sein.

1.2.4.3 Wirkung der Prostaglandine auf das Myometrium

Die Wirkung der Prostaglandine auf das Myometrium ist unterschiedlich und auch abhängig vom Zyklus. So wird die Spontanmotilität des humanen Myometriums durch die Mehrzahl der Prostaglandine gehemmt, während andere wiederum, v.a. $\text{PGF}_{1\alpha}$, $\text{PGF}_{2\alpha}$ und die PGE_1 bei intravenöser Applikation den Tonus heben (88,17).

Bei vaginaler Applikation von Spermaplasma wurde nach einer ersten Stimulation des Myometriums eine ausgesprochene Relaxation beobachtet (34,74), was möglicherweise zur physiologischen Rolle der Prostaglandine der Samenflüssigkeit beim Koitus gehört. Die relaxierende Wirkung der E-PG ist zudem während der Ovulation gesteigert.

Eine mögliche Erklärung für die wechselnde Wirkung der E-PG des Spermaplasmas beim Koitus, könnte eine Art Saugwirkung des Myometriums sein, die den Spermien den Weg von der Portio zum Uteruskavum erleichtern.

1.2.5 Wirkung der Prostaglandine auf die glatte Muskulatur der Tube

Die große Bedeutung der PG-Wirkung auf die glatte Muskulatur der Tube liegt im Spermientransport, der Spermakapazitation, der tubaren Retention des Eies und der Befruchtung; in pharmakologischer Dosierung der Prostaglandine könnten sie als nidationshemmende und antifertile Substanzen Wirkung entfalten.

Die Aufklärung der PG-Wirkung an der Tube ist das Verdienst des Arbeitskreises um Sandberg (102,103, 104). Sie fanden, daß die F-Prostaglandine einen stark stimulierenden Effekt auf alle Tubenabschnitte ausüben(104), während die E-Prostaglandine unterschiedlich auf die einzelnen Tubenabschnitte einwirken. So stimulieren sie nur den proximalen Tubenabschnitt, während sie den distalen Tubenabschnitt relaxieren.

(102,103). Es wurde deshalb auch eine Ansaugtheorie als Ei-Auffangmechanismus diskutiert. Wahrscheinlicher ist jedoch für die Retention des Eies und die Sperma=kapazitation die relaxierende Wirkung der PG auf die Tube.

1.2.6 Wirkung der Prostaglandine auf das Ovar - Möglichkeit eines "post-conceptives"- PG-Kontrazeptivum

Der Wirkungsmechanismus, der bei einer nichtgraviden Frau zur Rückbildung des Corpus luteum führt, ist bis heute nicht bekannt. Diskutiert wird ein hypothetisches Luteolysin, das nach Pharris et al. drei Aufgaben erfüllen müßte (75,83).

1. Es muß im Uterus gebildet werden.
2. Es muß unilaterale Wirkungen auf die Ovarien haben (bei Spezies mit einem Uterus bicornis persistieren die Corpora lutea, nachdem ein Uterushorn entfernt wurde, auf der gleichen Seite - während sie sich auf der Gegenseite zurückbilden).
3. Es muß zur Rückbildung des Corpus luteum führen.

Da das $\text{PGF}_{2\alpha}$ alle drei Forderungen erfüllt, wurde von Pharris 1969 die Arbeitshypothese aufgestellt, daß dieses das gesuchte Luteolysin ist. Beweise für die luteolytische Wirkung konnten am Meerschweinchen erbracht werden.

Am Ovar haben die Prostaglandine scheinbar eine doppelte Wirkung, einmal stimulieren sie die Steroid= bildung durch Wirkung auf die Zelle in vitro, wahrscheinlich über die Adenylatzyclase und zum anderen führen sie zur Hemmung und Luteolyse durch Drosselung des venösen Abflusses aus dem Ovar in vivo.

Die Prostaglandine könnten hier, wenn der $F_{2\alpha}$ -PG-Typ dem Luteolysin entspricht, einem peristierenden Corpus luteum, das für die Progesteronbildung und die frühe Schwangerschaft verantwortlich ist, entgegenwirken und so im Sinne eines Nidationshemmers oder early-abortionum wirken (44,60,107).

Die günstigste Zeit der PG-Applikation scheint der siebte Tag post ovulationem, dem Zeitpunkt der Implantation der Blastozyste, oder der zweite bis vierte Tag nach der überfälligen Menstruationsblutung zu sein. Karim (56,94) konnte mit PG-Vaginaltabletten bei Frauen mit überfälliger Regel innerhalb von 1 bis 6 Stunden Blutungen mit typisch dysmenorrhöischen Beschwerden auslösen. Es besteht daher die Aussicht, daß die Frauen die Fertilitätskontrolle selbst ausüben und das geeignete PG-Präparat postcoital oder bei überfälliger Periode einnehmen.

1.2.7 Wirkung der Prostaglandine auf den schwangeren Uterus

Diese Wirkung ist anders als auf den nichtgraviden Uterus. Beim schwangeren Uterus wirken die Prostaglandine des E- und F-Types stimulierend auf die Korpusmuskulatur.

Die Muskulatur des unteren Uterus-Segmentes spricht dagegen wenig auf PG an (22,21,20,35).

Diese Erkenntnis führte zur klinischen Anwendung der Prostaglandine zur Wehenauslösung. Der Beginn wurde 1968 durch Karim aus Uganda, Bygdeman, Wikqvist und Roth-Brandel in Stockholm und Embrey in Oxford ausgelöst.

Karim konnte in der Nabelschnur, im Fruchtwasser und Dezidua verschiedene Prostaglandine nachweisen (57, 58, 59, 60, 61, 66). Hohe PG-Werte im Fruchtwasser wurden nur bei der Wehentätigkeit gefunden (66, 67). Folgende Ergebnisse deuten darauf hin, daß die $\text{PGF}_{2\alpha}$ unter der Geburt eine physiologische Bedeutung haben:

Im Venenblut der Kreißenden wird ein Fortschreiten der $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Konzentration mit dem Fortschreiten der Geburt beobachtet (59). Die Konzentration stieg unmittelbar vor einer Wehe an, war während der Wehenkontraktion am höchsten, und fiel unmittelbar nach der Wehe ab und war gewöhnlich in der Wehenpause nicht mehr nachweisbar (59).

Entscheidend für die Wehenauslösung war die Applikationsart und die PG-Menge pro Zeiteinheit. Intravenöse, intramuskuläre oder subcutane Gaben von $\text{PGF}_{2\alpha}$ induzierten keine koordinierten Kontraktionen. Steuerbare Kontraktionen erhielt man durch intravenöse Infusionen. Die Beurteilung der Ergebnisse, verglichen mit der Wehenauslösung durch Oxytocin, war allerdings unterschiedlich:

So sahen Bygdeman und Mitarb. (23) im Vergleich bei der Wehenauslösung durch Oxytocin hier mehr koordinierte Wehen als bei PG. Ein gehäuftes Vorkommen von unkoordinierten Kontraktionskomplexen, unphysiologische Erhöhung der Kontraktionsfrequenz bei vergleichbar schwachem Anstieg der Wehenintensität fanden auch Roth-Brandel und Adams (100) bei Weheneinleitungen mit PGE_1 , PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$.

Karim (71) hatte bei einer Studie mit einem Patientinnengut von 300 bei Weheneinleitungen mit PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ eine größere Erfolgsquote als bei der Weheneinleitung mit Oxytocin. Bearly, Bygdeman und Gillespie (17) hatten bei Weheneinleitungen mit Oxytocin im Vergleich mit PGE_2 , ebenfalls bei 300 Patientinnen, für beide Substanzen den gleichen Erfolg festgestellt.

Roberts und Turnbull (95) fanden bei der Einleitung mit PGE_2 unphysiologische Uterus-Tonuserhöhungen und Thrombophlebitiden im Bereich der infundierten Vene (95).

Nach Infusionsbeginn traten die Wehen erst nach 15 bis 20 Minuten auf und wurden fortgesetzt bis regelmäßige Wehen alle 2 bis 3 Minuten auftraten und der Muttermund 6 bis 8 cm eröffnet war. Dabei ähnelt die uterine Aktivität der bei spontaner Wehentätigkeit mit kompletter Relaxation zwischen den Kontraktionen. Es treten keine Wehenstürme auf, die Neugeborenen sind danach nicht geschädigt und bei der Kreißenden zeigen sich keine objektiven oder subjektiven Nebenwirkungen (28, 72, 73, 5, 56).

Weitere Vorteile der Geburtseinleitung durch die Prostaglandine gegenüber dem Oxytocin sind: Sie besitzen keine antidiuretische Wirkung und sind deshalb zur Geburtseinleitung von Schwangeren mit Nieren- oder Herzerkrankungen, bei Spätgestosen und bestehender Rh-Inkompatibilität geeignet. Auch die mütterlichen Blutglucose- und Plasmainsulinwerte verändern sich während der PG-Gabe nicht.

1.2.7.1 Prostaglandine als Abortiva

Die Wehenauslösung mittels intravenöser PG-Infusionen in therapeutischer Hinsicht ist vor allem bei missed abortion, missed labour, bei der Blasenmole und beim therapeutischen Abortus in den frühen und mittleren Monaten der Schwangerschaft angebracht (21,35,114, 36,64,65,99,113,62).

1.2.7.1.1 Der therapeutische Abort

Bygdeman und Mitarb. (21,115) konnten nachweisen, daß der schwangere Uterus bereits in den frühen Schwangerschaftswochen gut auf PGE-Gaben anspricht. Zur Abort-induzierung wurden dabei sowohl PGE als auch $F_{2\alpha}$ -PG gewählt. Der Applikationsmodus war im allgemeinen die kontinuierliche, intravenöse Infusion (36,64,65,99,113). Im Vergleich zur Weheneinleitung am Termin waren hier jedoch etwa zehnfach höhere Dosen notwendig, die in dieser Dosierung auch Wirkung am Gastrointestinaltrakt entfalteten. Bei der Beurteilung, welches der beiden Prostaglandine die geringeren Nebenwirkungen besitzt, gab es unterschiedliche Ergebnisse (65,99). Die Erfolgsquote beim prostaglandininduzierten Abort ist vom Schwangerschaftsstadium abhängig. So erzielten Wikqvist und Bygdeman (114) die besten Ergebnisse mit $PGF_{2\alpha}$ -Infusionen bis zur achten Schwangerschaftswoche.

Bei der lokalen Applikation, wobei die Prostaglandine zwischen Eihäute und Uterus appliziert wurden, war der Erfolg, wie ihn Embrey und Hillier (38) bestätigen, fast 100%ig.

Hohe Erfolgsquoten hatten auch Karim und Sharma, die die Prostaglandine intravaginal und intraamnial (69,70) verabreichten. Intramuskuläre und subcutane PG-Injektionen waren entweder wirkungslos oder hatten zu starke Nebenwirkungen.

1.2.7.2 Prostaglandine in der Plazentarperiode

Die Prostaglandine scheinen auch für den therapeutischen Einsatz bei der postpartalen Uterus-Atonie geeignet zu sein. So verglichen Roth-Brandel und Mitarb. (98) die Wirksamkeit von PGE_1 mit den zur Atoniebehandlung gebräuchlichen Mitteln Methergin und Oxytocin. Die Untersuchung zeigte, daß von den drei untersuchten Substanzen das PGE_1 die stärkste und am längsten anhaltende Tonus-Erhöhung am Uterus bewirkte.

1.2.8 Wirkung auf die Bronchialmuskulatur

Sie wird durch $\text{PGF}_{2\alpha}$ kontrahiert, durch die $\text{PGE}'\text{s}$ relaxiert. Dabei ist die erweiternde Wirkung der $\text{PGE}'\text{s}$ - als Aerosol zugeführt - so gut wie, oder besser als die von Isoprenalin. Der klinische Einsatz der PGE zur Inhalation wird leider durch ihre schleimhautreizende Wirkung (Husten) verhindert.

1.2.9 Mitwirkung der Lunge

Zusätzlich zur Atemfunktion ist die Lunge in eine Reihe von Stoffwechselprozessen eingeschaltet. Sie synthetisiert nicht nur Surfactant, sondern dürfte in vivo auch der Hauptort der Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II sein. Weitere Prozesse in der Lunge sind eine Inaktivierung von Bradykinin, 5 Hydroxytryptamin und Prostaglandin. Sie speichert Makakaryocyten; Histamin und Heparin wird durch sie, die reich an Mastzellen ist, sowohl aufgenommen wie auch freigesetzt.

1.2.10 Wirkung auf die Gefäßmuskulatur

Die Prostaglandine zeigen ein außerordentlich kompliziertes Zusammenwirken von direkten Effekten auf die glatte Muskulatur und Modulation der Wirkung des synaptischen Transmitters, besonders des Noradrenalins. Die Wirkung ist überlagert durch Unterschiede zwischen den einzelnen Gefäßgebieten und nochmals überlagert durch Unterschiede zwischen den einzelnen Prostaglandinen.

So wirkt $\text{PGF}_2\alpha$ direkt kontrahierend auf die Gefäßmuskulatur, insbesondere auf die Hirngefäße und die Gefäße im kleinen Kreislauf mit der Folge u.a. eines Druckanstieges im kleinen Kreislauf. Diese Befunde sind bedeutsam für die Nebenwirkungen beim Einsatz der $\text{PGF}_2\alpha$ als Abortivum.

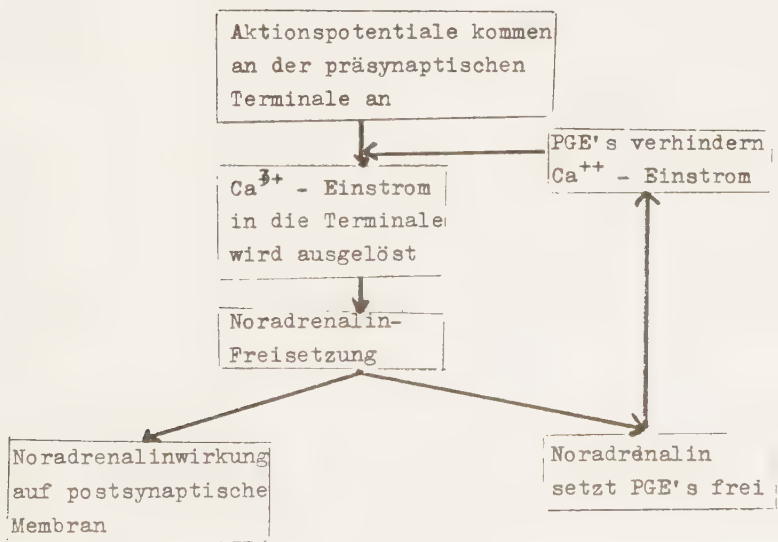
Die Prostaglandintypen A und E wirken direkt relaxierend auf die Coronargefäße. PGA_1 bewirkt durch ganz speziell starke Dilatation der Nierengefäße eine Blutdrucksenkung und Zunahme der Diurese, wodurch trotz Abfalles des Aortendruckes der glomeruläre Filtrationsdruck steigt.

1.2.11 Renaler Hochdruck durch verminderte Sekretion renaler PG ?

Wahrscheinlich ist nach Verengung einer Nierenarterie die Reninsekretion nur passager gesteigert und normalisiert sich nach einem Tag bis mehreren Wochen wieder, während ein anderer renaler Mechanismus den Hochdruck aufrecht erhält. Denkbar ist, daß eine verminderte Sekretion der PG hier bedeutsam ist.

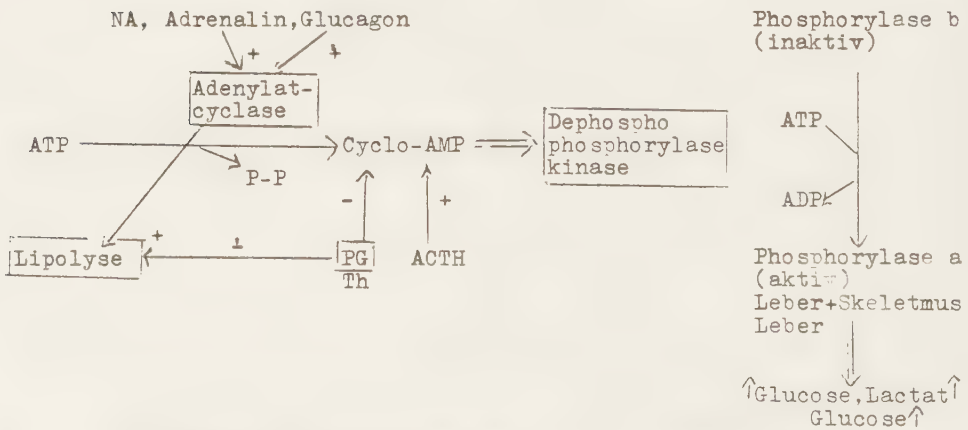
1.2.12 Wirkung der Prostaglandine auf die Catecholaminfreisetzung

Durch die Prostaglandine, besonders durch die PGE wird die Catecholaminfreisetzung reduziert. Dieser experimentielle Befund hat eine Hypothese hervorgerufen, nach der Prostaglandine physiologisch die Freisetzung von Noradrenalin reduzieren, obwohl die Zahl der pro Zeiteinheit an der präsynaptischen Terminale ankommenden Aktionspotentiale konstant bleibt. Schematisch läßt sich die Vorstellung so wiedergeben:



1.2.13 Wirkung der Prostaglandine auf die Adenylatcyclase und Stoffwechsel

Es scheint, daß die Mehrzahl der Wirkungen der Prostaglandine über einen Einfluß auf die Bildung cyclischer Nucleotide zustande kommt. In der Regel wird die Menge des Cyclo-AMP in der Zelle erhöht. Beim Fettstoffwechsel liegen die Verhältnisse jedoch anders: Im Stoffwechsel des Fettgewebes sind die Prostaglandine vom E-Typ, besonders von PGE_1 Antagonisten des Adrenalins bzw. des Glukagons und hemmen die Fettgewebslipase, d.h. die Freisetzung von Fettsäuren aus den Lipiddepots. Gleichzeitig fördern sie den Einstrom von Fettsäuren in das Fettgewebe und deren Einbau in Triglyceride.



Prostaglandin und Stoffwechsel

NA= Noradrenalin, PG Prostaglandin, Cyclo-AMP = Adenosin 3'-5'-Monophosphat Th Thyreocalcitonin

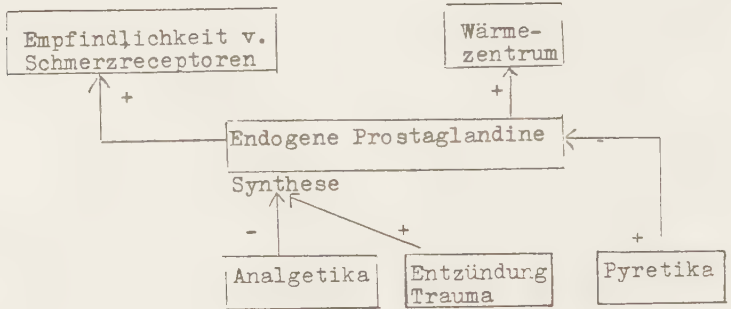
1.2.14 Wirkung der Prostaglandine auf den Magen

Die Prostaglandine, hier hauptsächlich die PGE_2 liegen in der Magenmukosa. Noch nicht geklärt ist, ob die inhibitorische Wirkung auf die Sekretionsleistung auch beim Menschen eine Rolle spielt.

1.2.15 Prostaglandine im Zentralnervensystem

Die Prostaglandine wurden in Nervenendigungen enthaltenden Fraktionen von Hirnhomogenaten nachgewiesen, insbesondere in Cortex-, Kleinhirn und Rückenmarksgewebe. Lokale Applikation von Prostaglandinen an Nervenzellmembranen verändert die Entladungsfrequenz der Neurone, so daß sich die Frage einer "synaptic mediator"-Funktion der PG erhebt. Möglicherweise beeinflussen Prostaglandine über das cyclische AMP die Membraneigenschaften von Ganglienzellen.

1.2.16 Schmerzerzeugende Wirkung der Prostaglandine



+ = stimulierend, - = hemmend

Den symptomatisch wirkenden Antirheumatika ist gemeinsam, daß ihre antiphlogistische, analgetische und anti=pyretische Wirkung über eine Hemmung der Prostaglandin-Synthetase erfolgt. Ähnliche Zusammenhänge werden für die Glukokortikoide vermutet.

Da eine gezielte medikamentöse Hemmung nur der PG-Synthetase des Bindegewebes bisher nicht möglich ist, sind mit dem antirheumatischen Effekt, da die Prostaglandine zahlreiche Regulationsprozesse im ganzen Organismus beeinflussen, immer auch unerwünschte Nebenwirkungen verbunden, z.B. an der Niere und besonders im gastro=intestinalen Bereich wie Schleimhautläsionen, Blutungen, Aktivierung von Magenulzera, Motilitätsstörungen.

Für die Analgetika ist folgender Wirkungsmechanismus wahrscheinlich:

Die endogenen Prostaglandine, die selbst keine schmerzauslösende Eigenschaft besitzen, erhöhen die Empfindlichkeit der Schmerzrezeptoren für entsprechende Reize. Die Analgetika hemmen die PG-Synthetase, die bei Entzündung oder Traumen stimuliert wird. Dieser Typ der analgetischen Wirkung ist also völlig in der Peripherie lokalisiert.

Ebenfalls eine dominierende Rolle spielen die Prostaglandine bei der Auslösung von Entzündungserscheinungen. Man nimmt an, daß hierbei vermehrt PGE_1 und PGE_2 freigesetzt werden.

Die Hemmung der Prostaglandin-Synthese einerseits und die Freisetzung von Prostaglandinen andererseits bei Entzündung, erklärt somit ihre antiphlogistische (antirheumatische) Wirkung.

1.2.17 Wirkung der Prostaglandine auf Permeabilitäts= änderungen

Unter Lokalanästhesie wird eine örtlich begrenzte, reversible Ausschaltung der Schmerzempfindung verstanden. Der Angriffspunkt sind die afferenten Nerven und sensiblen Endorgane. Die Impulsleitung im Nerven kommt im Aktionspotential zum Ausdruck, das an der Nervenzellmembran entlangläuft. Dieser elektrischen Erregung liegt eine Permeabilitätsänderung für Kationen zugrunde. Der Anstieg des Aktionspotentials, also für die Depolarisation, entspricht einer starken, schlagartigen Zunahme der Natriumpermeabilität, die von einem Einstrom von Na-Ionen in die Zelle begleitet wird. Die Lokalanästhetika erschweren diesen Na-Einstrom und daraus resultiert eine verminderte Erregbarkeit.

Wenn nun die Empfindlichkeit der Schmerzrezeptoren durch endogene Prostaglandine erhöht wird, muß das bedeuten, daß durch die Prostaglandine eine Permeabilitäts=erhöhung an der Zellmembran bewirkt wird.

1.2.18 Wirkung der Pyretika auf Prostaglandine - mögliche Ursache für Fieber unklarer Genese

Pyretika, die aus spezifischen bakteriellen Eiweißstoffen oder Lipopolysacchariden bestehen, setzen Prostaglandine frei, und erhöhen dadurch die Körpertemperatur und wirken gefäßerweiternd. Diese Vasodilatation ist zentraler Genese.

Es gibt natürlich noch andere körpereigene Substanzen, die die zentrale Wärmeregulation beeinflussen, wie z.B. Äthiocholanolon, ein Testosteronmetabolit und

andere Steroide mit 3-alpha-Hydroxyl-5 beta-Konfiguration wirken pyrogen. Adrenalin senkt im Tierexperiment nach intraventrikulärer Injektion die Körpertemperatur, 5-Hydroxy-tryptamin und Prostaglandine steigern sie. Sie könnten für Fieber unklarer Genese und wohl auch für die Temperaturerhöhung während der Ovulation verantwortlich sein.

2.0 Physiologie der Wehentätigkeit

Da bei dieser Studie die Wirksamkeit eines oral verabreichten Medikamentes auf den Uterus bestimmt werden soll und diese Wirksamkeit von der Kontraktilität des schwangeren Uterus abhängt bzw. Störungen der Kontraktilität des graviden Uterus zu Hypoxie, Azidosen, Unreife und Mißbildungen des Neugeborenen oder zu gefährlichen Geburtszwischenfällen wie Cervixrißen führen können, sollen die natürlich ablaufenden elementarphysiologischen Vorgänge bei der Wehentätigkeit beschrieben werden.

Abhängig ist die uterine Wehentätigkeit vom Zusammenwirken hormonaler, ionaler, physikalischer und neuraler Faktoren. Da noch andere membranaktive Substanzen wie Oxytocin, Prostaglandine, Östrogene und Progesteron die myometriale Zellmembran beeinflussen, ist zu sehen, wie komplex der Vorgang der Wehenauslösung ist, im Gesamtsystem von maternalen, fetalen und plazentaren Steuerungsvorgängen.

Hauptfaktoren für die Uteruskontraktionen sind die kontraktilen Proteine, ATP zur Energiebereitstellung, Enzyme und Elektrolyte, die für die Erregungsentstehung und Erregungsfortleitung verantwortlich sind (34,35).

2.1. Bildung, Leitung und Ausbreitung der Erregung

Muskelzellen und Neurone können chemisch, elektrisch und mechanisch in Erregung versetzt werden und dabei einen fortgeleiteten Impuls auslösen, der sich entlang der Zellmembran fortpflanzt. Dieses Aktionspotential wird durch Potentialsänderungen an der bioelektrisch aktiven Zellmembran hervorgerufen.

Verantwortlich für das Ruhe-Membranpotential und das Aktionspotential sind die besonderen Eigenschaften der Zellmembran, bei der eine Potentialdifferenz über die Zellmembran hinweg besteht (53). Das Zellinnere verhält sich gegenüber der Zellaußenseite negativ. Dieses ist die Folge von Permeabilitätsunterschieden der Zellmembran gegenüber verschiedenen kleinen Ionen. Nach Donnan ist das Membran- oder Ruhepotential ein Elektrolytpotential, dessen Größe bedingt wird durch den Austausch von Ionen eines Elektrolyten zwischen der intra- und interstitiellen Flüssigkeit an der semipermeablen Zellmembran (41). Das aktuelle Membranpotential hängt von der Verteilung der Na^+ , K^+ und Cl^- -Ionen, sowie von der Permeabilität der Membran für jedes dieser Ionen ab. Die Goldmann'sche "constant-field-Gleichung" beschreibt diese Zusammenhänge befriedigend (42).

Unter dem Einfluß von Acetylcholin nimmt am glatten Muskel des Uterus das Permeabilitätsverhältnis $P_{\text{K}} : P_{\text{Na}}$ ab, so daß es zu einer Depolarisation und damit zu einem fortgeleiteten Impuls kommt und sich der Muskel kontrahiert (54).

2.2. Auslösung, Übertragung und Fortleitung der Erregung

2.2.1 Auslösung auf humoralem Wege

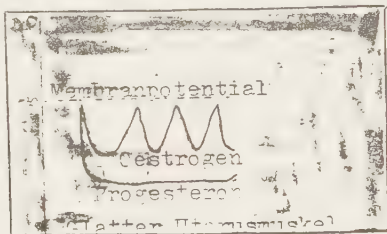
Die Auslösung der Erregung kann einmal auf humoralem Wege, zum anderen auf vegetativ-nervösem Wege erfolgen. Von ersterem ist bekannt, daß das HHL-Hormon Oxytocin die Uterusmuskulatur kontrahieren kann und die Oxytocinempfindlichkeit des Uterus durch Östrogen gesteigert und durch Progesteron gehemmt werden kann. Die Auslösung der Erregung durch Oxytocin soll in hohen Dosen durch Depolarisation, in physiologischen Dosen durch Senkung der Natriumleitfähigkeit der Zellmembran hervorgerufen werden (29). Zum Zeitpunkt der Geburt ist die glatte Muskulatur des Uterus verstärkt empfindlich auf Oxytocin und während der Wehentätigkeit ist auch die Sekretion des Oxytocin gesteigert. Die Steigerung der Wehen beim Geburtsfortgang geschieht wahrscheinlich durch ein Rück-Koppelungssystem:

Muttermundseröffnung und Cervixerweiterung durch Eintreten des kindlichen Kopfes in den Geburtskanal dürfte über afferente Impulse zu den paraventrikulären Kernen die Oxytocinsekretion steigern und damit die Wehentätigkeit fördern. Ob aber Oxytocin wehenauslösend ist, ist noch unbekannt.

Progesteron hemmt die spontane Kontraktilität des Uterus, das Östrogen fördert sie; es ist bekannt, daß im letzten Schwangerschaftsmonat häufig unregelmäßige Kontraktionen auftreten und die Ursache liegt in einem starken Abfall der placentären Östrogen- und Progesteronsekretion wahrscheinlich durch zunehmende Nekrosen dieser sekretorischen Zellen.

Geht nun die Progesteronabnahme der Östrogenabnahme voraus, ist es möglich, daß die Uterusempfindlichkeit so zunimmt, daß lang anhaltende Kontraktionen ausgelöst werden können.

Darstellung der Effekte von Östrogen und Progesteron auf das Membranpotential des Uterus von ovariectomierten Kaninchen oder Ratten (42):



2.2.2. Auslösung der Erregung auf vegetativ-nervösem Wege

Heute ist bekannt, daß die Uterusmuskulatur zur autonomen Erregungsbildung befähigt ist, d.h., daß der Uterus über "Schrittmacher" ähnlich wie der Herzmuskel verfügt (24). Im Gegensatz zum Herzmuskel sind diese "Schrittmacher" aber anatomisch kaum definierbar. Von diesem "Schrittmacher" ausgehende Impulse entstehen im Uterusmuskel multifokal mit laufend sich ändernden Ursprungsstellen und breiten sich auf das übrige Myometrium aus und depolarisieren es, bevor es selbst spontan Impulse bilden kann, erhalten die Aktionspotentialsfrequenz und bewirken damit eine Ionensteigerung.

Das Schrittmacherpotential ist weiterhin durch sein instabiles Membranpotential charakterisiert, wobei an

Stelle eines konstanten Potentials zwischen den Impulsen das Membranpotential nach jedem Aktionspotential ständig sinkt, bis der "firing-level" erreicht und dadurch ein weiteres Aktionspotential ausgelöst wird. Diese langsame Depolarisation zwischen den Aktionspotentialen wird als Schrittmacherpotential oder als Präpotential bezeichnet.

Je steiler seine Neigung, desto höher ist die Impuls-Frequenz des Schrittmachers. Dieses Schrittmacherpotential wird durch langsame Abnahme der Membranpermeabilität für K verursacht; fortschreitende Verminderung des K-Effluxes führt zur Abnahme des Membranpotentials und damit zu einem Impuls.

2.2.2.1 Vergleich zwischen Präpotential und prostaglandininduzierter Wehenamplitude im CTG

Wenn man sich das Präpotential vor Augen hält und die durch das Prostin E_2 induzierten, charakteristischen Amplituden der Wehen im CTG betrachtet, möchte man beide miteinander vergleichen. Die Prostin-induzierten Wehenamplituden haben im Vergleich zu den Amplituden bei ODI-Einleitungen einen steileren Anstieg und ein minimales Spitzenplateau und bei Überdosierungen zeigt sich wie beim Präpotential ein steilerer Anstieg zwischen den uterinen Druckamplituden; dies bewirkt ebenfalls eine Erhöhung der Frequenz der Wehenamplituden und keine höheren Wehendrucke, d.h. es kommt zu keiner Tonuserhöhung. Es ist nun bekannt, daß durch die Permeabilitätsänderung die Form von Aktionspotentialen verändert werden kann.

Eine Verkürzung des Aktionspotentials durch Prostin, also eine schnellere Repolarisation der Myometriumzelle, könnte die Ursache der Hemmung der Kontraktionskraft sein, die in dieser Studie in einigen Fällen aufgetreten ist: die Zeitdauer der Erregung reichte möglicherweise nicht aus, um das kontraktile System völlig zu aktivieren.

2.2.3 Erregungsübertragung

Die Erregungsübertragung erfolgt von übergeordneten Zentren über das autonome Nervensystem zum Erfolgsorgan, zum Uterus. Es soll hier zunächst das Wichtigste dieser Übertragungsbahn vermerkt werden: die Eigenschaften dieses glatten Muskels und das autonome Nervensystem.

Makroskopisch zeigt die Uterusmuskulatur scheinbar regellos in alle Richtungen kreuzende Bündel glatter Muskelzellen, in die sehr viele Gefäße eingelagert sind und bei denen eine topographische Gliederung möglich ist; man unterscheidet ein Stratum supra-, ein Str. subvasculorum und Str. vasculorum. Die Muskelzüge sollen aus der Tubenmuskulatur spiralig entspringen, in schräg gestellten Wickelungen spiegelbildlich sich verflechtend das Corpus umkreisen, um an die besonderen Bedingungen während der Gravidität angepaßt zu sein. Die Muskelfasern sind so verflochten, daß zunächst außen gelegene Teile der Spiralenzüge zugleich in die tieferen Wandschichten gelangen.

Lichtmikroskopisch unterscheidet sich die Uterusmuskulatur vom Skelett- und Herzmuskel durch das Fehlen sichtbarer Querstreifung und elektronenoptische Untersuchungen lassen zahlreiche parallele dünne Filamente

erkennen, denen jedoch eine geregelte Anordnung zu Filamentmustern fehlt. Im glatten Muskel existiert auch ein schwach ausgebildetes sarkoplasmatisches Retikulum.

Vom physiologischen Standpunkt aus zählt der Uterus= muskel zum visceralen Typ der glatten Muskulatur. Er kommt in schichtförmigen Muskellagen vor und besitzt "tight junctions", d.h. Brücken niedrigen Widerstandes zwischen den einzelnen Muskelzellen, Verschmelzungen benachbarter Zellmembranen, die nach Art eines Syncytium funktionieren. Weitere Eigenschaften des glatten Uterusmuskels sind:

- Die Instabilität des Ruhe-Membranpotentials; er kann sich, unabhängig von seiner nervösen Versorgung, über lange Zeit hinweg kontrahieren.
- Die Kontraktion nach Dehnung ohne jede Innervation.
- Die variable Spannung bei der jeweiligen Länge, d.h. dem glatten Muskel kann keine eigentliche Ruhe-Länge zugeordnet werden.

2.2.4 Nervöse Versorgung des Uterus

Eine Zentralstellung bei der Erregungsübertragung auf den Uterus hat das alpha- und beta-adrenergische System, das weniger zur Auslösung als vielmehr der Modifikation der Aktivität des glatten Uterusmuskels dient:

Der Uterus besitzt eine zweifache nervöse Versorgung, einmal durch parasympathische (cholinerge) und zum anderen sympathische (adrenerge) Fasern und gewöhnlich wirkt die Reizung des einen Teiles des autonomen Nervensystems der Stimulierung des anderen Teiles entgegen (78).

Eine weitere Modifikation der Uterusaktivität wird durch Adrenalin und Noradrenalin erreicht. Deshalb hat man die Erfolgsorgane, an denen diese beiden Überträgersubstanzen angreifen, entsprechend ihrer verschiedenen Empfindlichkeit gegenüber bestimmten Pharmaca in zwei Kategorien unterteilt. Die Ursache dieser verschiedenen Pharmaca-Empfindlichkeiten soll die Existenz von zwei Receptortypen sein, die Ahlquist 1948 als Alpha- und Beta-Receptoren bezeichnet (2). Dabei soll der Receptor ein chemischer Reaktionspartner sein, mit dem die Überträgersubstanzen reagieren und dabei die Membranpermeabilität so verändern, daß es zu einer Kontraktion oder Relaxation am Uterus kommt (81). So bewirkt die Aktivierung von Alpha-Receptoren am Uterus eine Kontraktion, die Aktivierung der β -Receptoren eine Relaxation der Uterusmuskulatur. Durch Struktur-Wirkungsbeziehungen werden die Receptoren noch weiter in β_1 - und β_2 -Receptoren unterteilt.

Dale findet 1906 als erster, daß die Sympathikomimetika an zwei verschiedenen Arten von adrenergen Receptoren wirken können (31).

2.2.4.1 Modifizierung des Ahlquist-Schemas durch humorale Faktoren

Die Reaktion der Alpha- und β -Receptoren des Myometriums ist abhängig von der hormonalen Situation des Uterus (s.2.2.1). Es erscheint sicher, daß die Östrogene die Ansprechbarkeit der Alpha-Receptoren erhöhen, während Progesteron die Ansprechbarkeit der β -Receptoren erhöht. Beide Hormone führen gleichzeitig zu einer Abschwächung der entgegengesetzten Receptorenwirkung.

Wie die Rezeptoren beschaffen sind und wie die einzelnen Effekte zustandekommen, ist noch weitgehend ungeklärt. Die Klassifizierung ist bislang nur mittels pharmakologisch auslösbaren Effekten möglich. Es gilt als sicher, daß die α - und β -adrenergen Wirkungen in enger Beziehung zu dem Enzym Adenylatcyclase stehen. Die Spezifität der Wirkung ist eine Eigenschaft des Rezeptors, der an die Adenylatcyclase gekoppelt ist (111). Die Stimulierung der Rezeptoren führt über die Adenylatcyclase zu einem Anstieg von Cyclo-AMP, das weitere hormonspezifische Reaktionen auslöst (s. 1.2.7 und 1.2.8). Der Mechanismus, durch den das Cyclo-AMP Kontraktion oder Relaxation auslöst, ist nicht geklärt. Ca^{++} fungiert in diesem Prozeß jedoch als Hauptfaktor.

Das Aktionspotential löst wahrscheinlich die Freisetzung von Calciumionen aus den terminalen Cysternen aus, wonach diese Calciumionen den kontraktile Mechanismus auslösen. Ca^{++} wird dabei an ein "Relaxierungsprotein" gebunden und hemmt so dessen hemmende Wirkung auf die Kontraktion, so daß Actin auf dem Myosin gleiten kann. Weiter wird durch den Calcium-Einstrom Noradrenalin freigesetzt, das auf die postsynaptische Membran einwirken kann. Die Rückführung der Ca^{++} -Ionen aus dem Zellinneren in die Zellmembrandepots übernimmt wieder die Cyclo-AMP (112).

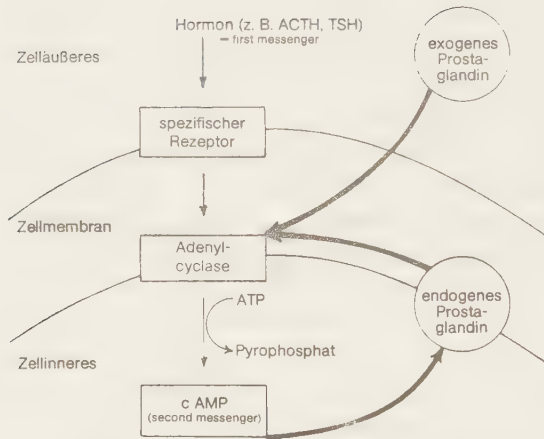


Abb. aus Minprostin F₂ alpha und Minprostin E₂ (Handelsnamen) in Gynäkologie und Geburtshilfe. Klinische Berichte II, 1981 Firma Upjohn.

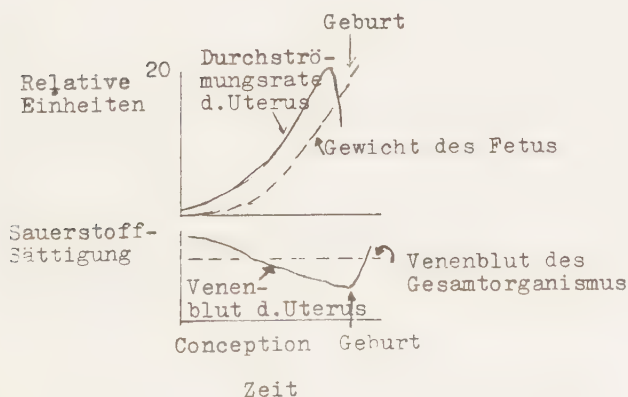
2.2.5 Durchblutung des graviden Uterus

Während der Gravidität nimmt die Durchblutungsgröße des Uterus mit der Größenzunahme des Uterus sehr rasch zu. Die Durchblutungssteigerung während der Schwangerschaft erreicht das 20fache und sie ist dennoch klein verglichen mit der Größenzunahme der Frucht von der Einzelzelle bis zum reifen Kind.

Wahrscheinlich werden auch im Uterus, wie in anderen Geweben Metaboliten mit vasodilatatorischer Wirkung gebildet, doch ist in der frühen Schwangerschaft die arterio=venöse O_2 -Differenz des Uterusblutes noch gering. Weitere Wirkungen auf die Uterusgefäße und die Durchblutung haben die Östrogene.

Selbst wenn die Durchblutung des Uterus während der Schwangerschaft auf das 20fache ansteigt, ist sie, wie erwähnt, verglichen mit der Größenzunahme der Frucht noch klein. Es muß deshalb mit fortschreitender Schwangerschaft mehr O_2 aus dem uterinen Blut entnommen werden, so daß die O_2 -Sättigung des Uterus-Venenblutes in der Spätphase der Schwangerschaft absinkt. Kurz vor der Geburt nimmt die Uterusdurchblutung aus ungeklärter Ursache steil ab.

Abb.15: Veränderungen der Durchströmungsrate des Uterus und der O_2 -Menge im Venenblut des Uterus während der Schwangerschaft.



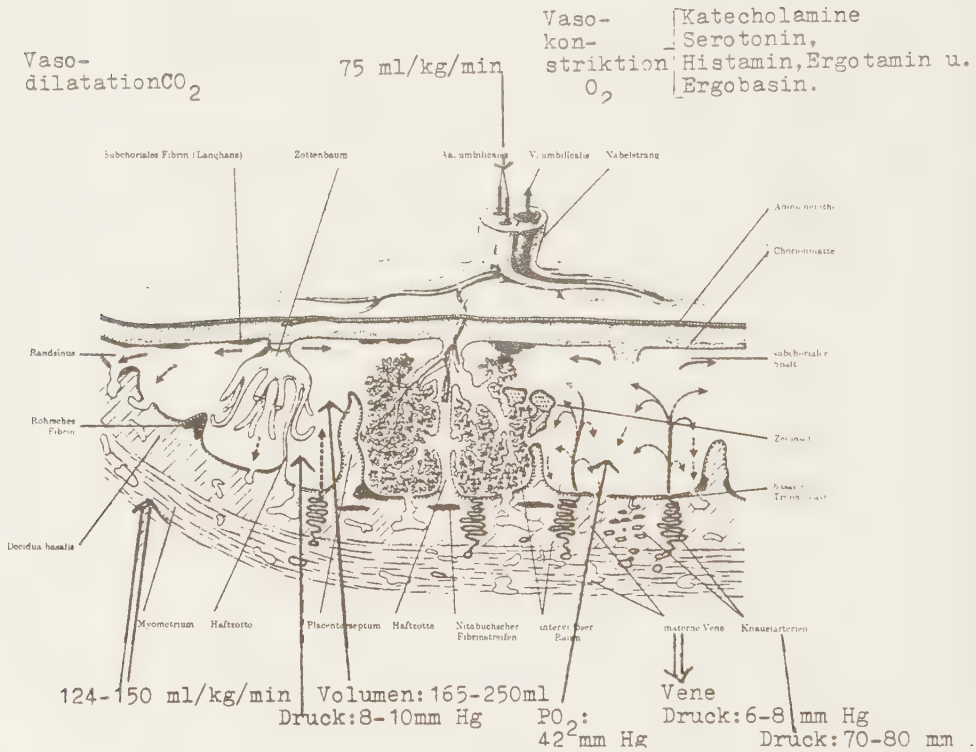
Das Zentrum des mütterlichen Plazentarkreislaufes ist der intervillöse Raum, der aus dem intervillösen Kapillarsystem besteht und der sich juxtabasal, subchorial und im Bereich des sog. "Randsinus" erweitert. Sein Inhalt beträgt am Termin an der Plazenta in situ 165-250 ml (1). Arterielle Zufuhr und die venöse Drainage erfolgen von der Basalplatte her (12,14).

Für die Blutzirkulation in diesem intervillösen Raum ist in erster Linie der mütterliche Blutdruck verantwortlich. Unter physiologischen Bedingungen liegt der arterielle Mitteldruck während der Geburt bei 105 ± 13 mm Hg, in den Spiralarterien bei 70-80 mm Hg, im intervillösen Raum beim entspannten Uterus bei 6-10 mm Hg (25). Dieser Druck im intervillösen Raum verhält sich nach Messungen von Schwarcz und Mitarb. (106) proportional dem Amniondruck und entspricht etwa dem zentralvenösen Blutdruck. Der Perfusionsdruck ergibt sich aus der Differenz zwischen dem arteriellen Mitteldruck und dem intervillösen Blutdruck und liegt somit bei etwa 95 mm Hg.

Die Durchblutung im intervillösen Raum wird durch Schwangerschaftswehen gefördert, während sie durch kräftige Kontraktionen sub partu reduziert wird, da der Amniondruck und der Druck im intervillösen Raum ansteigt und die Durchblutung des Uterus durch die Kompression der Spiralarterien eingeschränkt wird (11,93). Da aber gleichzeitig der venöse Abfluß verhindert wird, bleibt das Volumen im choriodezidualen Raum gleich (92).

Angiographische Untersuchungen haben gezeigt (91,12), daß das arterielle Blut im sog. Borell'schen Strahl aus den basalen Arterien austritt und gegen die Chorionplatte strömt. Die venöse Drainage erfolgt an der Basalplatte, nachdem die "Zottendusche" über die fetalen Resorptionszotten gegen die Basalplatte zurückgerieselst ist. Der Sauerstoffpartialdruck variiert im intervillösen Raum zwischen 30 und 80 mm Hg, im Mittel liegt er bei 42 mm Hg (48).

Abb.16:Hämodynamik der menschlichen Plazenta am Termin (80).



C. SPEZIELLER TEIL

3.0 Patientinnengut und Untersuchungsmethode

3.1 Zielsetzung

Es soll die Wirksamkeit von oral verabreichten Prostaglandin E_2 zur medizinisch indizierten Weheneinleitung am Termin bestimmt werden. Zur Verfügung stehen Flaschen mit je 10 Stück Prostin E_2 -Tabletten, die Tablette enthält 0,5 mg Prostaglandin E_2 .

3.2 Auswahl der Patientinnen

Da man die wehenfördernde Wirkung einer Substanz sicher dann am kritischsten beurteilen kann, wenn man sie generell bei Patientinnen verabfolgt, die am Termin sind, werden für die Untersuchung nur solche Gebärende nicht in die Studie aufgenommen, bei denen eine Wehentätigkeit oder eine vaginale Entbindung von vornherein kontraindiziert ist, wie z.B. bei einer Plazenta praevia, bei einem Cervix-Ca oder bei abnormen Lagen.

Folgende Gebärende wurden nur nach eingehender Untersuchung in die Studie aufgenommen und mit besonderer Sorgfalt betreut:

- Gebärende älter als 40 Jahre.
- Multiparae.

Für die Bereitstellung von Prostaglandin E_2 -Tabletten (Prostin E_2) danken wir Herrn Dr. Kordian, Firma Upjohn GmbH, Postfach 449, D-6148-Heppenheim. Prostin E_2 = Warenzeichen der Upjohn Company.

- Gebärende mit einer bekannten aktiven gynäkologischen Erkrankung.
- Gebärende mit der Anamnese einer cardialen Erkrankung, Erkrankung der Niere oder der Leber.
- Gebärende mit anamnestischer Epilepsie.

Das Patientinnengut erstreckt sich demnach auf folgende Gebärende:

- Gebärende, bei denen Anamnese und physikalische Untersuchungen ergeben haben, daß die Becken- und Cervix-Faktoren, sowie die fetalen Faktoren für eine Wehen-einleitung nicht kontraindiziert sind.
- Gewicht zwischen 40 und 90 kg (eine Ausnahme).
- Die Kreißende soll keine Wehentätigkeit aufweisen.
- Fetus lebend und in gutem Zustand.
- Keine vaginalen Blutungen unklarer Genese.

3.2.1 (Siehe) Tabelle 1: Angaben zum Patientinnen= kollektiv

Anzahl der Patienten, Schwangerschaftswoche, Alter der Patienten, Bereich des Pelvic-Scores (siehe bitte im Anhang).

3.3. Beobachtung und Aufzeichnung einzelner Parameter

Insgesamt wendeten wir in 101 Fällen Prostin E₂-Tabletten an, von denen insgesamt 52 ausgewertet wurden. Es sind dies Gebärende, die am Termin mit den beschriebenen Voraussetzungen in der II.Universitäts=frauenklinik/München stationär aufgenommen werden.

Abgesehen von der oben erwähnten Kontraindikation, wird keine besondere Auswahl getroffen, so daß die Ergebnisse statistisch als Stichprobe verwertbar sind. Bei der Auswertung eliminierten wir 49 Registrierungen, da hierbei in 21 Fällen aus anderen Gründen zusätzlich Orasthin gegeben worden war und in 13 Fällen keine intrauterine Wehenregistrierung durchgeführt werden konnte. 15mal gaben wir Prostin E₂ versuchsweise Patientinnen, um die Aktivität des Uterus anzuregen und nicht zur Weheneinleitung am Termin.

3.3.1 Alle Beobachtungen werden in Berichtbögen aufgezeichnet.

3.3.1.1 Vor der Behandlung

- Identifizierung der Patientin
- Anamnese und Anfangsstatus
- Untersuchung vor der Behandlung: Allgemeinärztliche Untersuchung und gynäkologisch-geburtshilfliche Untersuchung mit der Bewertung nach BISHOP (Pelvic-score)

3.3.1.2 Während der Behandlung

- Vitale Zeichen der Kreißenden: Temperatur, Puls, Blutdruck
- Vitalzeichen des Kindes: Herzfrequenz
- Wehentätigkeit: Intrauteriner Druck
- Dosierung
- Nebenwirkungen
- Zusatzmedikation
- Blasensprung
- Geburt des Feten und der Plazenta

3.3.2 Untersuchungsanordnung

Diese umfaßt:

- 3.3.2.1 eine Vorlaufkontrollperiode von wenigstens 10 Minuten. Während dieser Zeit werden die mütterlichen Vitalzeichen beobachtet und aufgezeichnet. Weiter wird die fetale Herzfrequenz sowie die mütterliche uterine Aktivität aufgezeichnet, d.h. es wird ein Ausgangs-Kardiotokogramm geschrieben, bei dem die Papiergeschwindigkeit auf 1 cm pro Minute eingestellt ist.
- 3.3.2.2 Nach dem Ausgangs-Kardiotokogramm erfolgt die orale Gabe einer Tablette Prostin E_2 à 0,5 mg mit genügend Wasser, um das Schlucken der Tablette zu erleichtern. Weitere Tabletten Prostin E_2 werden in unterschiedlichen Intervallen verabfolgt, die sich
 - nach dem Muster des CTG
 - nach stagnierender oder progredienter Muttermundseröffnung u.
 - nach dem Allgemeinbefinden der Mutter richten.
- 3.3.2.3 Wann immer es möglich war, wurde der Kreißenden vor dem Ausgangs-Kardiotokogramm die Fruchtblase artefiziell gesprengt, um einen intrauterinen Druckkatheter und eine Kopfschwarzen=elektrode anzulegen. In vier Fällen war das Einbringen eines intrauterinen Druckkatheters nicht möglich;

hier wurden über kombinierte Bauchdeckenabnehmer die uterine Aktivität und die fetale Herzfrequenz über Ultraschall als externes Kardiotokogramm registriert.

3.3.2.4 Die Wehentätigkeit, d.h. der Wehendruck und der Basaltonus werden in mm Hg aus dem Kardiotokogramm abgelesen.

3.3.2.5 Mütterliche Vitalzeichen: Die mütterliche Pulsfrequenz wird durch Tasten des Radialispulses gemessen; der systolische und diastolische Blutdruck mit einem herkömmlichen Quecksilbermanometer nach Riva-Rocci bestimmt.

4.0 Ergebnisse

4.1. Der wehenfördernde Effekt der Prostin E₂-Tablette

Es wurde bei insgesamt 52 Gebärenden im Alter von 19 bis 40 Jahren, zwischen der 35. und 42. Schwangerschaftswoche die Wirksamkeit von oral verabreichten Prostin E₂-Tabletten bestimmt.

Die begleitende medikamentöse Therapie wurde wie bei Weheneinleitungen mit Orasthin durchgeführt: Zur Analgesie wurde Fortral oder Dolantin verabreicht; bei Decelerationen der fetalen Herzfrequenz auf Grund einer Hyperaktivität d. Uterus wurde Partusisten (Th 1165 a) bis zu 50 yg gegeben.

Bei fünf Patientinnen wurde die Geburt mit Periduralanästhesie durchgeführt.

Von den 52 Patientinnen waren 23 (= 44,16%) Erstgebärende, 16 (= 30,72%) Zweitgebärende, 8 (=15,36%) 3.Parae, 2 Patientinnen (= 3,84%) 4.Parae, 2 Patientinnen (= 3,84%) 5.Parae und 1 Patientin (= 1,92%) 7.Para.

Sie hatten ein mittleres Gesamtalter von 26,74 Jahren und ein Gewicht von 71,35 kg am Termin. Im Durchschnitt waren die Entbindenden in der 40,27ten Schwangerschaftswoche.

Berechnet man das Mittelgewicht der einzelnen Gruppen, so ergibt sich eine Abnahme des Geburtsgewichtes von der Gruppe 1 zur Gruppe 7; die Gruppe der 4.Para hatte höhere Werte.

Von den Patientinnen hatten früher 15 (= 28,84%) einen Abort.

4.1.1 Gesamtdauer der Prostaglandingabe

Ein Maß zur Beurteilung der Effektivität der Prostin E_2 -Tablette ist die Dauer der Prostin E_2 -Tabletten-Gabe. Der Mittelwert der Gesamtdauer der Prostaglandingabe lag bei 6 : 04 Stunden. Teilt man die 52 Patientinnen in sechs Gruppen ein, in Erst-, Zweit-, Dritt-, Viert-, Fünft-, und Siebtpara, so erkennt man - mit Ausnahme der Fünftpara-Gruppe - eine Abnahme der Gesamtdauer der Prostaglandingabe von der Erstpara-Gruppe zur Gruppe der Siebtpara. Die Mittelwerte der einzelnen Gruppen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

4.1.2 Eingenommene Gesamtmenge an Prostin E_2 -Tabletten

In der gleichen Reihenfolge wie oben ergibt sich eine Abnahme der eingenommenen Gesamtmenge an Prostin E_2 -Tabletten.

Im Mittel wurde je Patientin 4,5 mg (=9 Tabletten) Prostin E₂ oral appliziert. Die niedrigste eingenommene Gesamtmenge lag bei einer Tablette (= 0,5 mg), die höchste bei 20 Tabletten (= 10,0 mg), wobei hervor= gehoben werden soll, daß bei der Patientin mit der niedrigsten eingenommenen Gesamtmenge die Wehen= einleitung mit Prostin E₂-Tabletten wegen einer Hyperaktivität des Uterus und einer damit einher= gehenden Deceleration der fetalen Herzfrequenz im CTG abgebrochen werden mußte; die Weheneinleitung wurde mit Orasthindauertropf weitergeführt (die Mittelwerte der einzelnen Gruppen siehe Tabelle 3).

4.1.3 Pelvic-score (nach Bishop)

Im Mittel lag die Summe des Pelvic-score bei 6,25. Klammert man auch hier wie in 4.1.1. und 4.1.2. die Fünftpara-Gruppe aus, so ergibt sich ein Anstieg des Pelvic-score von der Gruppe der 1.Para zur Gruppe der 7.Para.

Der Pelvic-score der Gebärenden der Gruppen 1-6 verhält sich also umgekehrt proportional zur eingenommenen Gesamtmenge an Prostin E_2 -Tabletten und zur Gesamtdauer der Prostin E_2 -Tabletten-Gabe.

Tabelle 3	1. Para 23	2. Para 16	3. Para 8	4. Para 2	5. Para 2	7. Para 1	
Pelvic-score(x)	6,32	6,44	6,5	6,5	4,5	7,0	$x_G = 6,25$
Gesamtmenge (mg)	5,4	3,7	3,5	2,2	5,7	1,5	$x_G = 4,5$
Gesamtdauer der PG-Gabe (h)	8:28	5:29	4:32	4:10	7:20	0:45	$x_G = 6:04$

Als erstes Ergebnis läßt sich aus der Tabelle ablesen, daß die Wirkung der Prostin E_2 -Tablette bei Erstgebärenden und Mehrgebärenden unterschiedlich ist, daß die Wirkung bei den Mehr= gebärenden effektiver ist.

4.1.4 Gesamtdauer der Wehen bis zur Geburt

Die Gesamtdauer der Wehen, die die Patientinnen hatten bis zur Geburt lag im Mittel bei 6:26 Stunden. Aufgeschlüsselt auf die einzelnen Gruppen, ergibt sich - mit Ausnahme der 5.Para-Gruppe - eine Abnahme der Gesamtdauer der Wehen von der 1.Para-Gruppe zur 7.Para-Gruppe.

4.1.5 Zeit von der Gabe der 1.Tablette Prostin E₂ bis zum Auftreten von initialen Kontraktionen des Uterus

Im Durchschnitt betrug die Zeit bis zum Auftreten von initialen Kontraktionen des Uterus nach der Einnahme der ersten Tablette Prostin E₂ 31 Minuten.

Bei unseren Untersuchungen traten die I.K. bei den 4.Paras am schnellsten auf (nach 7 Minuten); die längste Zeit zeigte sich bei den Erstgebärenden mit einem Mittelwert von 33 Minuten.

4.1.5.1 Anzahl der Tabletten bis zu diesem Zeitpunkt

Bis zum Auftreten der I.K. wurden im Durchschnitt $1\frac{1}{2}$ Tabletten (= 0,75 mg) appliziert. Hierbei zeigt die Gruppe der 3.Para mit 0,9 mg (Mittelwert) den größten Verbrauch an Tabletten; diese Gruppe hatte auch die längste Zeit bis zum Auftreten der I.K.

4.1.6 Zeit von der Gabe der ersten Tablette Prostin E₂ bis zum Auftreten von wirkungsvollen Kontraktionen des Uterus

Bis zum Auftreten von wirkungsvollen Kontraktionen, d.h. Aktivitäten des Uterus, die bei der Kreißenden eine Wirkung zeigten, und im CTG eine gewisse Amplitude in der Wehenaufzeichnung ergaben, vergingen im Durchschnitt 1:36 Stunden. Zwischen dem Auftreten von I.K. und wirkungsvollen Kontraktionen lag etwa eine Stunde. Wenn man die sechs Gruppen betrachtet, zeigt sich hier wieder eine lineare Abnahme von der Gruppe der Erstgebärenden zur Gruppe der 7.Para.

4.1.6.1 Anzahl der Tabletten bis zu diesem Zeitpunkt

Bis zu diesem Zeitpunkt wurden 1,51 mg Prostin E₂-Tabletten verabreicht, im Mittel also die doppelte Dosis, die nötig war, um initiale Kontraktionen hervorzurufen. Über die Dosierung siehe unten. Die kleinste applizierte Dosis war eine Tablette (= 0,5 mg), die höchste Dosis bis zu diesem Zeitpunkt waren acht Tabletten (= 4,0 mg). Ebenso wie in 4.1.5.1 zeigt auch hier die Gruppe der 3.Para den größten Verbrauch an Tabletten, während sonst von der Gruppe der 1.Para zur Gruppe der 7.Para eine Abnahme der benötigten Menge festzustellen war.

4.1.7 Zeitspanne zwischen der ersten Tablette Prostin E₂ bis zur Geburt

Die kürzeste Zeitspanne war 0:45 Stunden, die längste 13:15 Stunden (bei erfolgreicher Weheneinleitung). Eine erfolgreiche Einleitung dauerte 16:55 Stunden; dabei muß jedoch bemerkt werden, daß dabei tabletten= freie Intervalle getestet wurden. Im Mittel jedoch vergingen zwischen der Gabe der ersten Tablette Prostin E₂ bis zur Geburt 8:17 Stunden. Auch hier kann - mit Ausnahme der Gruppe der 5. Para - eine Abnahme von Gruppe eins bis Gruppe sieben festgestellt werden.

4.2. Nachgeburt und Asphyxie-Index

Die Nachgeburt war im Durchschnitt nach 0:09 Stunden beendet und der Asphyxie-Index lag dabei nach 1 Minute bei 8,6; nach 5 Minuten bei 9,8. Der Asphyxie-Index nach 1 Minute schwankte zwischen 6 und 10, nach 5 Minuten zwischen 8 und 10. Die schlechteren Werte wurden überwiegend durch eine mangelnde Koloritbewertung verursacht, wobei als Ursache die mangelhafte Regulierbarkeit der Austreibungsperiode durch die Prostin E₂-Tablette zu vermerken ist.

4.3 Prostin E₂-Tablette und die Wirkung auf den Kreislauf und Temperatur

Blutdruck, Puls und Temperatur, die grundsätzlich rektal gemessen wurde, wurden vor der Medikation, während der Behandlung stündlich, und eine Stunde nach der Geburt registriert.

4.3.1 Blutdruck

4.3.1.1 Vor Medikation

Der Blutdruck lag vor der Medikation bei 119,8/79,7. Bei den einzelnen Gruppen schwankte er nur geringfügig zwischen systolisch 123,7 und 110, diastolisch zwischen 78 und 85.

4.3.1.2 Während der Behandlung

...lag er systolisch zwischen 107,4 und 125,1, diastolisch zwischen 68,7 und 84,3.

Im Vergleich zum RR vor der Medikation blieb der systolische unverändert, während der diastolische Wert eine größere Schwankungsbreite zeigt.

4.3.1.3 Zur Zeit der Geburt

Zum Zeitpunkt der Geburt war der RR 119,8/78,6. Dieser Durchschnittswert ist also nahezu gleich dem RR-Wert vor der Medikation. Rechnet man aber bei jeder der Patientinnen die RR-Differenzen aus und bildet dann den Mittelwert, nimmt der systolische Wert um 0,7 zu, der diastolische um 0,8 ab.

4.3.1.4 Eine Stunde nach der Geburt

...beträgt das arithmetische Mittel 117/79,8. Der Blutdruck in der Zeit vor Medikation bis eine Stunde nach der Geburt, bleibt nahezu konstant.

4.3.2 Puls

4.3.2.1 Vor Medikation

...schwankt der Puls, radial gemessen, bei den Gruppen 1 bis 7 im Mittel zwischen 76 und 100, der gesamte Mittelwert liegt bei 88,09.

4.3.2.2 Während der Behandlung

...schwankt der Puls zwischen 81,65 und 98,29, liegt also im Bereich von 4.3.2.1.

4.3.2.3 Zur Zeit der Geburt

...liegt der Gesamtmittelwert bei 90,43; die Schwankungen innerhalb der Gruppen sind minimal; zwischen 78 und 91,76.

4.3.2.4 Eine Stunde nach der Geburt

...ist er nahezu gleich dem Ausgangswert, nämlich 88,94.

4.3.3 Temperatur

4.3.3.1 Vor Medikation

...schwankt die Temperatur bei den einzelnen Gruppen zwischen 36,8 und 37,5; der Gesamtmittelwert liegt bei 36,9.

4.3.3.2 Zur Zeit der Geburt

...ist die Temperatur nahezu gleich dem Ausgangswert 37,0.

Genaue Ausrechnung des arithmetischen Mittels der 52 Differenzen zwischen Ausgangs- und Geburtstemperatur, ergibt ebenfalls nur eine Zunahme von 0,02 C.

4.3.3.3 Temperaturschwankungen während der Behandlung

...zwischen 36,7 und 37,3 (Gesamtmittelwerte). Auch hier liegen die Werte im Bereich der Norm, wie auch...

4.3.3.4 ...eine Stunde nach der Geburt

...die Temperatur bei 37,0 liegt. Insgesamt läßt sich also aus 4.3.1, 4.3.2 und 4.3.3 aussagen, daß die Prostin E₂-Tabletten keinen Einfluß haben auf Blutdruck, Puls und Temperatur. Weiter wurde auch keine Zunahme der Diurese festgestellt.

4.3.4 Diurese

In der Literatur ist eine Blutdrucksenkung und Zunahme der Diurese bei Prostaglandin-E-Typen beschrieben worden. Demnach soll es durch ganz speziell starke Erweiterung der Nierengefäße, trotz Abfalles des Aorten=druckes, zu einer Steigerung des glomerulären Filtrationsdruckes mit gesteigerter Diurese kommen. Die Ausscheidungen der Patientinnen wurden zwar nicht gemessen, durch eigene Beobachtungen bei der ständigen Betreuung der Kreißenden und durch Rückfragen bei den Hebammen, konnte keine gesteigerte Diurese beobachtet werden.

5.0 Nebenwirkungen der Prostin E₂-Tablette

5.1 Bei der Mutter

Als Nebenwirkungen der Prostin E₂-Tablette traten bei der Mutter Übelkeit und/oder Erbrechen und in einem Fall Brechdurchfall auf. Eine medikamentöse Behandlung der Übelkeit und des Erbrechens wurde nicht durchgeführt.

Übelkeit und Erbrechen traten insgesamt bei 12 (= 23,0%) Patientinnen auf, davon bei Erstgebärenden 7x (= 13,46%), bei Zweigebärenden 4x (= 7,6%), 1x bei Fünftgebärenden (= 1,92%).

Hervorzuheben ist, daß bei 5 der 12 Patientinnen mit Nebenwirkungen eine Geburtseinleitung mit Periduralanästhesie durchgeführt wurde und es in drei Fällen zu Übelkeit und Erbrechen und in einem Fall zusätzlich zu Diarrhoe nach der Carbosthesingabe kam. Siehe dazu auch 5.3 Therapieversager.-

5.2 Von Seiten des Fetus

Bei sechs (= 11,53%) der Patientinnen kam es durch tetanische Kontraktionen des Uterus zu so lange anhaltenden Kompressionen der A. uterina, daß es im CTG zu tiefen Decelerationen kam. Bei diesen Fällen schwerer, fetaler Bradykardie mußte das Tokolytikum Partusisten (Th 1165 a in einer Menge bis zu 50 yg) appliziert werden. Dabei mußte die Behandlung in drei Fällen mit Prostin E₂-Tabletten abgebrochen werden (siehe 2.4.3). und in einem Fall 10 Minuten vor der Geburt zur Austreibungsperiode ODI angelegt werden (siehe 4.4. 3.1.2.)

Die fetale Bradykardie war in den einzelnen Gruppen folgendermaßen verteilt:

1. Para 3x (=5,7%); 2. Para 1x (=1,9%); 3. Para 1x (=1,9%); 5. Para 1x (= 1,9%).

Siehe dazu auch Dosierung und Nebenwirkungen.-

5.3 Therapieversager

Diejenigen Fälle, bei denen die Prostin E₂-Tabletten-Therapie abgebrochen oder umgestellt werden mußte, werden als Therapieversager bezeichnet.

5.3.1 Relative Therapieversager

Als relative Therapieversager werden diejenigen Fälle angesehen, bei denen die Prostin E₂-Tabletten-Therapie vor der Geburt in der Austreibungsperiode auf ODI umgestellt werden mußte. Davon haben wir 4 Fälle (= 7,6%).

5.3.1.1: In zwei Fällen war die Umstellung der Therapie 10 Minuten vor der Geburt auf ODI überflüssig und auf die Unsicherheit eines dienstjungen Assistenten zurückzuführen.- Pelvic-score 5 bzw. 6.

5.3.1.2: Im dritten Fall kam es nicht zur Spontangeburt, sondern nach einem Vakuumversuch zur Zangenentbindung; für diese Entbindung mußte zur weiteren Anregung d. Wehentätigkeit auf ODI umgestellt werden, da diese Patientin vorher schon eine tiefe Deceleration der fetalen Herzfrequenz zeigte und die Gefahr einer Wiederholung bei gesteigerter Prostin E₂-Gabe gegeben war.- Pelvic-score = 8.

5.3.1.3: Im vierten Fall bekam die Patientin zwei Stunden nach Beginn der Prostin E₂-Therapie 10 mg Valium i.m. und zwei Spasmo-Cibalgin Supp., nach 4:45 Stunden, etwa vier Stunden vor der Geburt eine Ampulle Fortral i.m. appliziert. Bei der Austreibungsperiode war die Patientin derart apathisch, daß oral verabreichtes Prostin E₂ nicht mehr geschluckt werden konnte; deshalb mußte hier zur AP ODI verabreicht werden. Zudem mußte die Geburt wegen dieser Apathie auch mit einer Vakuumentextraktion beendet werden.- Pelvic-score = 4.

5.3.2 Absolute Therapieversager

Als absolute Therapieversager werden die Fälle bezeichnet, bei denen die Prostin E₂-Therapie abgebrochen werden mußte, weil die Gefahr schwerer Bradykardie des Feten wegen einer latenten Überdosierung bestand, oder weil es zum Geburtsstillstand unter der Prostin E₂-Therapie kam, d.h., daß sich der Muttermund nicht öffnete, oder der Basaltonus der Wehentätigkeit im CTG nicht sich verstärkte.

Bei dieser Studie gab es 9,61% Versager (= fünf Pat.), die sich auf Erst- und Zweitgebärende beschränkten. Bei 1.Para-Gruppe 3 Fälle (= 7,69%), bei der 2.Para-Gruppe 2 Fälle (= 3,8%). Diese sollen im folgenden etwas näher beschrieben werden:

5.3.2.1: Erster Fall

Bei diesem Fall, der auch in 5.1 erwähnt wurde, handelte es sich um eine 26jährige, erstgebärende Griechin mit einem Pelvic-score von 6, die 7:45 Stunden nach Einnahme der 1.Tablette Prostin E₂ durch Forceps-Extraktion entbunden wurde.

Die Dosierung war, nachdem sie 1:30 Stunden nach der 1. Tablette noch keine Wehentätigkeit aufwies, auf viertelstündlich eine Tablette erhöht worden, so daß es nach 2:30 Stunden zu einer Hyperaktivität des Uterus kam und der Patientin 1 Ampulle Partusisten (Th 1165 a 0,05 mg) appliziert werden mußte. Vier Stunden nach der 1. Tablette wurde die Peridurale gelegt und unmittelbar danach kam es zu einer überaus heftigen Reaktion von Seiten des Magen-Darm-Traktes.

Die Behandlung mit Prostin E₂ mußte daraufhin abgebrochen werden, da die Patientin einerseits bis zu diesem Zeitpunkt keine Zunahme der Wehentätigkeit zeigte, der Muttermund immer noch den Ausgangswert hatte, und bei der Patientin die Gefahr einer wiederholten Dauer=kontraktion mit Deceleration der fetalen Herzfrequenz durch Überdosierung bestand und zum anderen deshalb, weil die Patientin wegen der überaus heftigen Reaktion von Seiten des Magen-Darm-Traktes nicht mehr in der Lage war, weitere Tabletten mit einem Schluck Wasser zu sich zu nehmen.

5.3.2.2.:Zweiter Fall

Bei dieser Patientin wurde über sieben Stunden versucht, eine Wehentätigkeit mit Prostin E₂-Tabletten zu erreichen. Da nach diesem Zeitpunkt sich weder die Muttermundsweite noch der intrauterine Druck änderten, wurde die Prostin E₂-Therapie abgebrochen und versucht, die Wehentätigkeit mit ODI anzuregen; da auch der ODI zu keinem Erfolg führte und die 12-Stunden-Frist bei offener Blase erreicht war, mußte die Gebärende durch eine Sectio caesarea entbunden werden. Die Patientin hatte einen Pelvic-score von 3; (2.Para).

5.3.2.3: Dritter Fall

Diese Patientin hatte einen Pelvic-score von 8 und über einen Zeitraum von 6:00 Stunden nahmen die Uteruskontraktionen von 2-3/10 Min. auf 1/10 Min. ab. Als dann noch versuchsweise das Tokolytikum NAB appliziert wurde, kam es zum Erbrechen und Geburts=stillstand; es wurde dann erfolglos noch weitere drei Stunden mit Prostin E₂ versucht, eine Wehentätigkeit zu erreichen. Dann erfolgte die Therapieumstellung auf ODI, worauf die Patientin zwei Stunden später entband.

5.3.2.4: Vierter Fall

Hier erfolgte der Abbruch der Prostin E₂-Therapie wegen einer schweren Deceleration. Die Patientin hatte einen Pelvic-score von 10.-

5.3.2.5: Fünfter Fall

Die Patientin hatte einen Pelvic-score von 2; dennoch sprach die Prostin E₂-Therapie gut an. Es entstand nach 6:30 Stunden eine schwere fetale Bradykardie, die sich im CTG als tiefe Deceleration niederschlug.

Obwohl die Therapie noch dreieinhalb Stunden weiter geführt wurde, kam es zu einem Nachlassen der Wehen=tätigkeit. Daraufhin wurde die Therapie auf ODI umgestellt und die Patientin hatte nach dreißig Minuten wieder Wehen.

6.0 Dosierung

Siehe dazu Tabellen.-

D. DISKUSSION

7.1. Zustandsdiagnostik des Neugeborenen

Das wichtigste Kriterium bei der Diskussion über Einleitungen am Termin mit Prostaglandin E_2 -Präparaten ist nach wie vor die nachteilige Wirkung auf den Feten. Was die Zustandsdiagnostik des Neugeborenen an unserem Kollektiv angeht, so hatten wir folgende Ergebnisse:

- Die Apgar-Werte nach einer Minute schwankten zwischen 6 und 10 und lagen im Durchschnitt bei 8,6.
- Nach fünf Minuten lagen die Durchschnittswerte bereits bei 9,8, bei einer Schwankungsbreite zwischen 8 und 10.
- Hierbei konnten wir im Vergleich zu unserem übrigen Geburtsgut desselben Zeitraumes keine Abweichung im Signifikanzbereich feststellen.

7.2. Säure-Basen-Status

Was die Diagnostik im Bereich des Säure-Basen-Status beim Neugeborenen angeht, hatten wir ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu einer Kontrollgruppe desselben Zeitraumes (die Säure-Basen-Werte wurden nicht in die Kontrollbögen aufgenommen).

7.3. Wehenpathologie

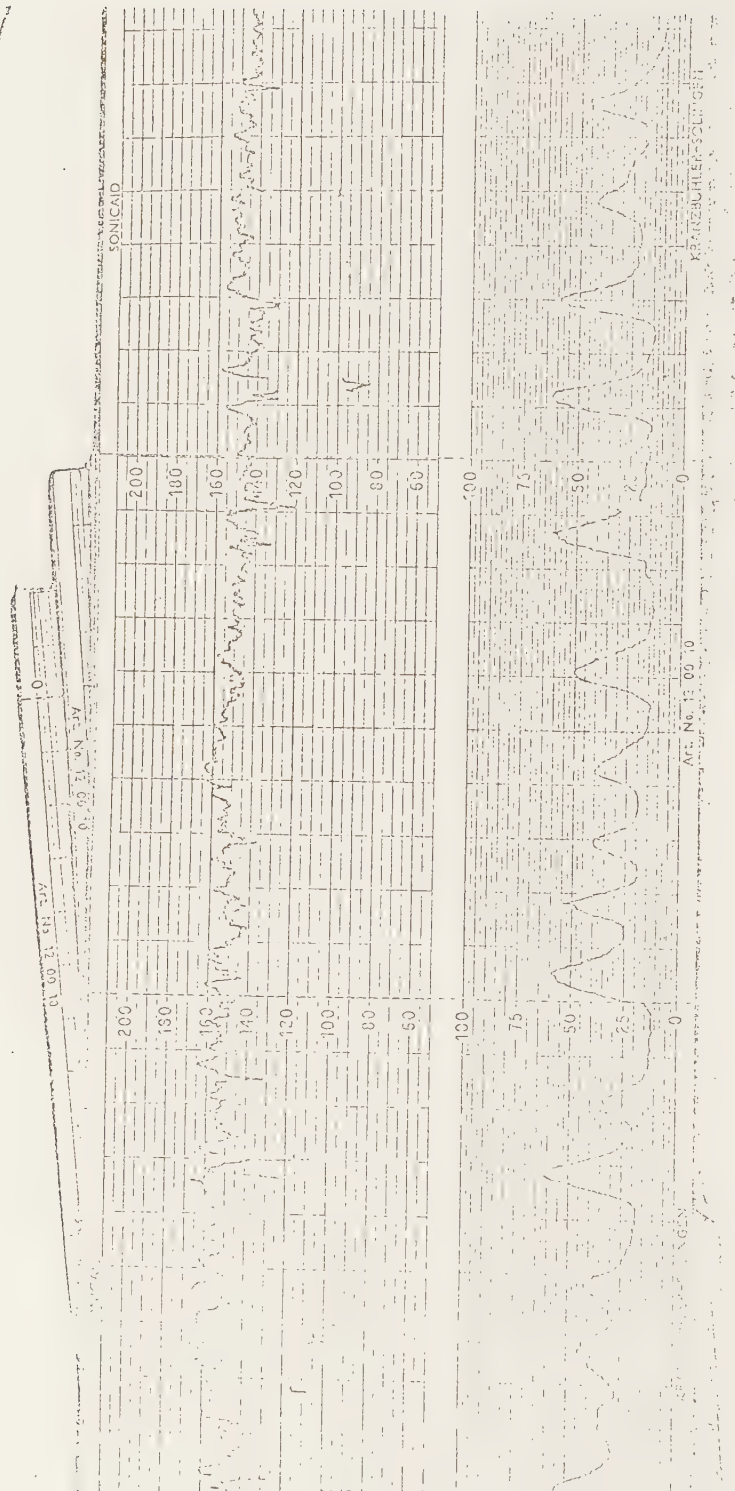
In Einzelfällen kam es allerdings zu subpartalen, fetalen Beeinträchtigungen durch die auch bei anderen Prostaglandin-Applikationsformen auftretenden Wehenpathologien. Hier kam es bei 6 Patientinnen, dies entspricht 11,53%, zu schweren Bradykardien des Feten, verursacht durch eine Dauerkontraktion. In allen sechs Fällen mußte dabei eine Tokolyse durchgeführt werden. In jedem Fall war mit Prostaglandin E_2 -Tabletten eine Wehentätigkeit zu erzielen.

Es kam häufig bei leichter Überdosierung zu einer uterinen Polysystolie; in seltenen Fällen verursachte dies dann eine Bradykardie des Feten, die meist durch eine intra-partale Reanimation mit Seitenlage, O₂-Atmung und Partusisten wieder aufgehoben werden konnte. Zwei Beispiele sehen Sie in Abbildung 1 und 2.

Abb. 1: Kardiotokogramm einer 23jährigen Erstpara in der Eröffnungsperiode. Polysystolie. Die Patientin hatte bis zu diesem Zeitpunkt 2,5 mg, das entspricht 5 Prostin E₂-Tabletten, eingenommen; die Dosierungsintervalle waren: Start 0,5 mg - 3mal stündlich 1 Tablette, entsprechend 1,5 mg pro drei Stunden - nach 2 Stunden noch eine Tablette, d.h. 0,5 mg.

Abb. 2: Dauerkontraktion. Dieselbe Patientin bekam nach einem tablettenfreien Intervall von 2:15 Stunden noch eine Tablette, die sechste. Sie hatte bisher also 3,0 mg eingenommen. Der gesamte Zeitraum der Einnahme betrug 7:15 Stunden und 45 Minuten nach der Einnahme dieser letzten Tablette kam es zur Dauerkontraktion mit fetaler Bradykardie, die dann durch 30 Mikrogramm Partusisten aufgehoben werden konnte.

Abb.1 und Abb.2 - siehe bitte beide nächsten Seiten.-



bb.1: 23jähr. l. Para, orale PG E₂-Geburtseinleitung. Dosierung 0,5 mg pro Stunde. Tachysystolie.

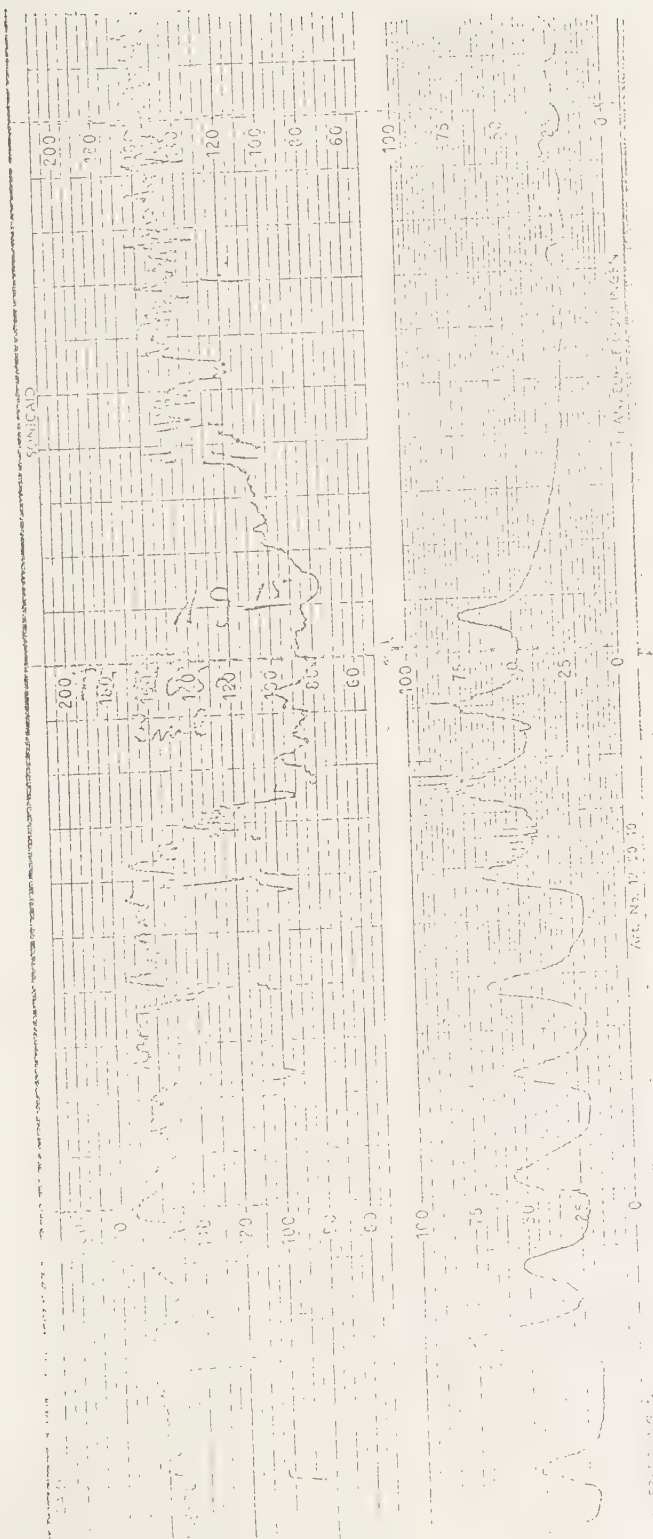


Abb. 2: 23jähr. 1. Para. Tachysystolie. Anstieg des Basaltonus auf 45 mm Hg. Hypoxische Deceleration.
Bei (siehe Pfeil $\uparrow$) Gabe von 25 mg Partusisten, O_2 und Seitenlagerung.

7.4. Mütterliche und sonstige Nebenwirkungen

An rein mütterlichen Beeinträchtigungen standen im Vordergrund Nausea und Vomitus. Dies trat bei 12 Patientinnen, entsprechend 23% auf. In einem Fall trat ein Brechdurchfall auf.

Sonstige Nebenwirkungen, insbesondere die in der Literatur häufig erwähnten Beeinträchtigungen von Kreislauf und Kerntemperatur nach Prostaglandin-Applikation traten in unserem Kollektiv nicht auf. Weiter kam es auch zu keiner gesteigerten Diurese.

7.5. Wehenpathologie und Dosierung

Die pathologischen Wehenmuster bei der Prostin E₂-Gabe hängen natürlich in erster Linie von der Dosierung ab.

Im Mittel wurde pro Patientin eine Gesamtdosis von 4,5 mg Prostin E₂ - dies entspricht neun Tabletten - verabreicht. Wir dosierten dabei nach Wirkung, d.h. nach intrauterin registrierter Wehenmotilität. Dabei wurde angestrebt, eine Wehenfrequenz nicht über 5/10 Minuten und einen Druck nicht über 70 mm Hg in der Eröffnungsperiode ansteigen zu lassen. Wir erzielten dabei Dosierungen unterschiedlicher Art, je nachdem, ob der Pelvic-score bei der Geburtseinleitung 6 und höher lag und ob es sich um eine Erst- oder Mehrpara handelte.

Die bisher publizierten Dosierungen lagen, von wenigen Ausnahmen abgesehen, bei 0,5 mg/h. Im günstigen Bereich unseres Kollektivs, d.h. bei Mehrparae und/oder einem Pelvic-score von 6 und mehr, reichte die Dosierung von 0,5 mg/h aus, um Wehentätigkeiten nach den angegebenen Kriterien zu erhalten.

Weitaus höher lag die Dosierung nach Wirkung bei Patientinnen mit einem Pelvic-score unter sechs bzw. bei Erstgebärenden. Hier lagen wir zur Weheninduktion in einem Bereich von einer Tablette pro 20 Minuten.

Im Durchschnitt konnten wir nach Gabe der ersten Tablette eine nachweisbare Verstärkung der Wehenmotilität nach 31 Minuten beobachten. Ein Geburtsfortschritt trat im Mittel nach Beginn der Applikation
 -bei Erstgebärenden nach 1:47 Stunden und
 -bei Mehrgebärenden nach 1:26 Stunden
 auf.

Die Gesamtdauer der Geburten waren bei Erst- und Mehrgebärenden ebenfalls unterschiedlich. Sie lagen
 -bei Erstgebärenden bei 9:05 Stunden,
 -bei Mehrgebärenden bei 5:00 Stunden.

7.5.1 Für und Wider der Geburtseinleitung am Termin mit der Prostin E₂-Tablette

Aus dem Gesagten ergibt sich nun f ü r die Einleitung am Termin mit der Prostin E₂-Tablette:

- Die einfache Applikation
- Das Erreichen einer Wehentätigkeit
- Geringe Nebenwirkungen von Seiten der Mutter
- Ermöglichung einer Geburtseinleitung auch bei unreifer Cervix und in oxytocinrefraktären Fällen.

G e g e n die Einleitung mit oral appliziertem Prostin E₂ spricht:

- Die schlechte Steuerbarkeit

- Auch bei Dosierungen unter 0,5 mg/h können Poly=systolien mit folgender fetaler Bradykardie auftreten.
- Durch Dosiserhöhung wird keine verstärkte Wehen=amplitude induziert, sondern ebenfalls Polysystolien.
- In der Austreibungsperiode hat es keine sichere und prompte Wirkung.
- Unmöglichkeit der oralen Applikation bei apathischen oder geburtsunwilligen Patientinnen.
- Gefährdung bei operativer Entbindung.

7.6. Meinung des Untersuchers

Aus den angeführten Gründen ist die orale Prostin E₂-Therapie der intravenösen sicher nicht unterlegen; da zudem die Patientinnen in Deutschland am Termin stationär aufgenommen und dabei intensivst überwacht werden, stellt die Prostin E₂-Therapie eine Alternative zu den bewährten intravenösen Einleitungstherapien dar. Ob die oralen Wehenmittel zur Geburtseinleitung der Eröffnungsperiode im Stehen und Laufen Verwendung finden werden, kann derzeit nicht beurteilt werden.

Als sicher wehenauslösende Substanz wurde das PGE₂ wiederholt in der Literatur belegt (36,48,109,79,52). Auch die Ergebnisse in dieser Studie belegen, daß in jedem Fall mit dem PGE₂ Wehen ausgelöst werden konnten. Einen Prostaglandin-refraktären Fall gab es in diesem Kollektiv nicht.

Ein weiterer Vorteil des PGE₂ ist sicher darin zu sehen, daß es auch noch sicher bei Oxytocin-refraktären Fällen wirkt.

In früheren Fällen wurde die wehenauslösende Substanz intravenös verabreicht, durch ihre Verbindung mit der Infusionsflasche ist die Patientin damit weitgehend immobil. Durch die orale Gabe des PGE_2 wird dieser Umstand vermieden, die Patientin kann also frei herumlaufen, was - mit anderen Autoren - für förderlich auf den Geburtsvorgang gehalten wird.

Andererseits stellt die orale Verabreichung das Stichwort zur Diskussion der Steuerbarkeit dar. Jede Patientin reagiert unterschiedlich auf die oral zugeführten Prostaglandin E_2 -Mengen. Der skizzierte Einzelfall ist ein Beispiel gesteigerter und unerwünschter Aktivität auf die E_2 -Prostaglandinzufuhr. Wie anhand der Abbildungen jedoch gezeigt werden konnte, sind derartige Reaktionen mittels β -Sympathomimetica gut zu steuern.

Aus Gesagtem kann abgeleitet werden, daß die orale Zufuhr des PGE_2 in Tablettenform so lange kein Problem darstellt, wie die angegebenen Dosierungsrichtlinien eingehalten und der klinische Zustand der Patientin ununterbrochen beobachtet wird. Aus diesem Grunde wird dringend empfohlen, jede orale Einleitung in einer Fachklinik durchzuführen.

Die Diskussion der oralen Weheneinleitung hat sich auch mit einem für den Anästhesisten wichtigen Punkt zu beschäftigen:

Nach Einnahme der PGE_2 -Tablette mit einem Schluck Wasser ist die Patientin theoretisch nicht mehr nüchtern. Der Anästhesist fordert aber eine vier- bis sechsstündige Nüchternheit vor der Operation.

Peskett (82) hingegen konnte zeigen, daß das durchschnittliche Magensaftvolumen von 131 Patientinnen, die für eine Sectio caesarea vorgesehen waren, 114,8 ml - in einem Bereich von 0 - 1000 ml - betrug.

Weiterhin empfehlen Brock-Utne et al. (13), sowie Roberts und Shirley (96) zur Vermeidung eines Mendelsohn-Syndroms neben der Magenabsaugung die Gabe von 15 ml eines Antacidums. Bei der Diskussion der Aufhebung der Nüchternheit durch den Schluck Wasser mit der PGE_2 -Tablette ist zu bedenken, daß das Wasser bei Anwendung oben beschriebener Verfahren wieder abgesaugt wird (und mit ihm - was durchaus in diesen Fällen erwünscht wäre - noch unresorbierte PGE_2 -Tabletten-Reste). Andererseits wird das eventuelle Gebot der Nüchternheit durch die Antacida-Gabe (15 ml !) wieder unterlaufen.

Prinzipiell sei auch darauf hingewiesen, daß PGE_2 die Magensaft- und Magensäure-Sekretion hemmt, wie aus zahlreichen Versuchen im Tierexperiment, sowie in der Humanmedizin hervorgeht (81,30,108,10).

Das wichtigste Kriterium bei einer Diskussion über eine eingeleitete Geburt ist der Zustand des Neugeborenen. Die von uns ermittelten Apgar-Werte von durchschnittlich 8,6 (nach 1 Min.) und 9,8 (nach 5 Min.) sind unauffällig bzw. als gut zu bewerten und zeigen keine Abweichung im Signifikanzbereich im Vergleich zu unserem übrigen Geburtengut desselben Zeitraumes.

Gleiches trifft für den Säure-Basen-Status des Neugeborenen zu, wo ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu einer Kontrollgruppe desselben Zeitraumes gefunden werden konnte.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die PGE_2 -Tablette bei geeigneter klinischer Überwachung ein wirksames und sicheres Mittel zur Geburtseinleitung darstellt und eine "programmierte Geburt" erlaubt.

Dies hat nicht zuletzt auch den Vorteil, daß die Patientin zu vorher festgelegter Zeit gut vorbereitet, ausgeruht und psychisch stabil in den Kreiß-Saal kommt, Voraussetzungen für ein positives Geburtserlebnis.

Aus dem vorher Gesagten hat das Bundesgesundheitsamt derzeit der Zulassung des Präparates nicht zugestimmt, da eine breite klinische Anwendung nur unter strengster Überwachung möglich ist. Dies ist jedoch nur in einer Fachklinik gegeben. Eine Anwendung des Präparates findet derzeit in der Schweiz, in England, in Dänemark, und in Amerika statt.

Zudem ist man in Deutschland in den letzten Jahren von der "Programmierten Geburt" abgerückt und damit auch von der großteils monitorüberwachten Wehentätigkeit, was natürlich auch zu einem positiven Geburtserlebnis der Mutter führt.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Bei zweiundfünfzig Patientinnen zwischen der fünfund= dreißigsten und zweiundvierzigsten Schwangerschafts= woche wurde eine orale Geburtseinleitung mit dem Prostaglandin E_2 durchgeführt. Der Bishop-score, das Kardiotokogramm, Temperatur, Puls, Blutdruck der Mutter wurden ebenso registriert wie die Apgar-Werte des Neugeborenen. Die beobachteten Nebenwirkungen wurden ebenso diskutiert wie die möglichen prinzipiellen Einwände gegen eine orale Geburtseinleitung am Termin. Unserer Meinung nach stellt die PGE_2 -Tablette bei geeigneter klinischer Überwachung ein wirksames und sicheres Mittel zur Geburtseinleitung dar, welches eine "programmierte Geburt" erlaubt.

Summary

Induction of labor was achieved through use of oral Prostaglandin E_2 in 52 women between 35th and 42nd week of pregnancy. The Bishop-score, cardiotokogram, mother's temperature, pulse and blood-pressure, as well as the Apgar score of the newborn were recorded. The observed side effects as well as the possible major objections against an orally induced induction of labor at term were discussed. We believe that PGE_2 -tablets with appropriate clinical supervision is an efficacious and proven substance for induction of labor thus allowing for planned delivery.

Tabelle 1: Angaben zum Patientinnenkollektiv

	Gesamtgruppe	Erstgebärende	Mehrgebärende
Auswertbare Anzahl der Pat.	52	23	29
Durchschnittsalter	26,74	24,7	28,24
Durchschn. SSW	40,27	40,18	40,34
Durchschn. Bishop-Score	6,25	6,32	5,17
Durchschn. MM-Weite z. Beginn der Beh.	1,8	1,7	2,0
Durchschn.appl. PG-Menge (mg)	4,5	5,4	3,6
Durchschn.Appl.-Zeit (h)	6:04	8:28	4:23
Durchschn.Zeit: 1.Tab.-Geburt (h)	8:17	9:05	5:01
Durchschn.Gesamtdauer d. Wehen (h)	6:26	8:19	4:46
Durchschn.Zeit:1.Tab.-erste Kontr. (h)	0:31	0:33	0:28
Durchschn. Zeit: 1. Tab.-wehenwirks.K.	1:36	1:47	1:26
Durchschn. MM-Eröffnung auf 10 cm nach	6:00	8:12	4:18
Durchschn. Asphyxie-Index nach 1 Minute	8,6	8,5	8,8
nach 5 Minuten	9,8	9,7	9,9

Tabelle 2: Patientinnenkollektiv aufgeteilt nach dem Bishop-score

Auswertbare Anzahl der Pat.	Durchschnittsalter	Durchschn. SSW	Durchschn. Bishop-score	Durchschn. MM-Weite z. Beginn der Beh.	Bishop-score			Erstgebärende Mehrgebärende		
					≤ 5	≥ 6	Bishop-score	≤ 5	≥ 6	Bishop-score
					16	36		8	15	8
					27,62	26,30		26,5	23,86	28,75
					40,31	40,25		40,12	40,21	40,50
					3,75	7,33		3,5	7,6	4,0
					1,6	1,9		1,2	1,9	2,0
										1,9
Durchschn. appl. PG-Menge (mg)					5,3	4,06		6,75	4,8	4,0
Durchschn. Appl.-Zeit (h)					7:28	5:06		10:00	6:36	4:58
Durchschn. Zeit: 1. Tab.-Geburt (h)					8:48	6:02		11:55	7:35	5:15
Durchschn. Gesamtdauer d. Wehen (h)					8:07	5:46		10:46	7:01	4:42
Durchschn. Zeit: 1. Tab.-erste Kontr. (h)					0:30	0:25		0:35	0:20	0:27
Durchschn. Zeit: 1. Tab.-wehenwirks. K.					1:35	1:36		1:55	1:13	1:12
Durchschn. MM-Eröffnung auf 10 cm nach					7:52	5:12		11:00	6:18	3:42
Durchschn. Asphyxie-Index nach:										
1 Minute					8,8	8,6		9,0	8,2	8,5
5 Minuten					9,8	9,8		9,6	9,7	10,0
										9,9

Tabelle 3: Bishop-Score und Prostaglandin-Medikation in Relation zur Geburtenzahl

	1. Para	2. Para	3. Para	4. Para	5. Para	7. Para
Anzahl Pat.	23	16	8	2	2	1
Pelvic-Score (x)	6,32	6,44	6,5	6,5	4,5	7,0 $x_G = 6,25$
Gesamtmenge (mg)	5,4	3,7	3,5	2,2	5,7	1,5 $x_G = 4,5$
Gesamtdauer der PG-Gabe (h)	8:28	5:29	4:32	4:10	7:20	0:45 $x_G = 6:04$

Tabelle 4: Patientinnenkollektiv aufgeteilt nach dem Bishop-score, durchschnittliche Dosierung/h, PG-Menge

Auswertbare Anzahl an Pat.	Gesamtgruppe	Erstgeb.	Mehrggeb.	Bishop-score	Erstgebärende Bishop-score	Mehrggebärende Bishop-score
auswertbare Anzahl an Pat.	52	23	29	36	8	15
durchschnittsalter	26,74	24,7	28,24	27,62	26,30	23,86
durchschn. Bishop-score	6,25	6,32	5,17	3,75	3,5	7,6
durchschn. appl. PG-Menge (mg)	4,5	5,4	3,6	5,3	6,75	4,8
durchschn. Appl.-Zeit (h)	6:04	8:28	4:23	7:28	10:00	6:36
durchschn. Dosierung/h	0,74	0,63	0,82	0,70	0,67	0,72
durchschn. Zeit: 1. Tab.-Geburt (h)	8:17	9:05	5:01	8:48	11:55	7:35
durchschn. Gesamtdauer d. Wehen (h)	6:26	8:19	4:46	8:07	10:46	7:01
durchschn. Zeit: 1. Tab.-erste Kontr. (h)	0:31	0:33	0:28	0:30	0:25	0:35
durchschn. PG-Menge b. z. d. Zeitpkt. (mg)	0,79	0,85	0,75	0,77	0,8	0,75
durchschn. Zeit: 1. Tab.-wehenwirks. K.	1:36	1:47	1:26	1:35	1:36	1:13
durchschn. PG-Menge b. z. d. Zeitpkt.	1,51	1,54	1,48	1,50	1,51	1,68
durchschn. Asphyxie-Index nach						
1 Minute	8,6	8,5	8,8	8,8	8,6	9,0
5 Minuten	9,8	9,7	9,9	9,8	9,8	9,6
durchschn. 1. Weite z. Beginn der Beh.	1,8	1,7	2,0	1,6	1,9	1,2
durchschn. MM-Bröüfung auf 10cm nach	6:00	8:12	4:18	7:52	5:12	11:00
durchschn. SSW	40,27	40,18	40,34	40,31	40,25	40,12
ersten- Darm- Nebenwirkungen	12(23%)	7(13,46%)	5(9,61%)			
letale Bradykardie	6(11,53%)	3(5,7%)	3(5,7%)			

Tabelle 5a: Patientinnenkollektiv aufgeteilt in 6 Gruppen

x arithmetische Mittelwert;

$$X = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$
, wobei $x_1, x_2, \dots, x_i, \dots, x_n$ die Beobachtungswerte der Urliste sind. x_G = Gesamte Anzahl der Frauen

	1. Para	2. Parae	3. Parae	4. Parae	5. Parae	7. Parae	Gesamtgruppe
Auswertbare Anzahl der Pat.	23	16	8	2	2	1	52
Aufteilung des Kollektives(%)	44,16	30,72	15,36	3,84	3,84	1,92	100
Durchschnittsalter	24,7	27,0	30,2	28,0	26,0	34,0	26,74
Durchschn. SSW	40,18	40,43	40,0	40,5	41,0	40,0	40,27
Durchschn. Gewicht (kg)	73,58	71,34	69,01	72,75	59,0	60,0	71,35
Fehlgeburten/Aborte bei	6 P.	5 P.	3 P.	1 P.			15(=28,84%)
Darin ent-	1ff. 2FG	1ff. 2FG	1ff. 2FG	1ff. 1FG			bei 6 Pat
halten		1ff. 3FG	1ff. 2FG				12 FG
Durchschn. Pelvic-score	6,32	6,44	6,50	6,50	4,5	7,0	6,25
Durchschn. appl. PG-Menge (mg)	5,4	3,7	3,5	2,2	5,7	1,5	4,5
Durchschn. Appl.-Zeit (h)	8:28	5:29	4:32	4:10	7:20	0:45	6:04
Keine PG-Wirkung bei	3 Pat.	2 Pat					-
Keine PG-Wirkung in %	5,7	3,84					9,61
Zusätzl. Partusistengabe bei	3 Pat.	1 Pat	1 Pat		1 Pat		6 Pat
Zusätzl. Partusistengabe in %	5,7	1,9	1,9		1,9		11,53
Übelkeit/Erbrechen bei	7 Pat	4 Pat			1 Pat		12 Pat
Übelkeit/Erbrechen in %	13,46	7,60			1,92		23,0

ibelle 5 b :

	1. Para	2. Parae	3. Parae	4. Parae	5. Parae	7. Parae	Gesamtgruppe
Durchschn. Zeit: 1 Tab.-erste Kontr. (h)	0:33	0:27	0:38	0:07	0:00	0:00	0:31
Durchschn. appl. PG-Menge b. z. d. Zpt. (mg)	0,85	0,71	0,90	0,50	0,00	0,00	0,79
Durchschn. Zeit: 1. Tab.-wehenwirks. K. (h)	1:47	1:31	1:32	1:12	1:17	0:30	1:36
Durchschn. appl. PG-Menge b. z. d. Zpt. (mg)	1,54	1,53	1,64	1,22	1,22	0,50	1,51
Durchschn. Zeit: 1. Tab. - Geburt (h)	9:05	5:03	4:56	3:30	8:22	0:35	8:17
Durchschn. appl. PG-Menge s. Tab. 5a							
Durchschn. Zeit: wirks. K -Geburt (h)	8:19	5:15	4:34	3:00	7:25	0:40	6:26
Durchschn. Zeit: Ende d. Nachgeburt (h)	0:9	0:09	0:08	0:10	0:04	0:05	0:09
Durchschn. Asphyxie-Index nach 1 Minute	8,5	8,7	9,0	9,0	8,5	9,0	8,6
nach 5 Minuten	9,7	10,0	9,8	10,0	10,0	10,0	9,8
Durchschn. MM-Weite z. Beginn der Beh. (cm)	1,7	1,7	2,1	2,5	2,5	1,5	1,8
Durchschn. MM-Eröffnung auf 10 cm nach (h)	8:12	4:59	4:03	3:15	7:35	1:00	6:00

Tabelle 6 : Angaben zum Blutdruck und zur Körpertemperatur (rektal gemessen)

Auswertbare Anzahl der Pat.	1. Para 23	2. Parae 16	3. Parae 8	4. Parae 2	5. Parae 2	7. Parae 1	Gesamt 52
vor Medikation	<u>120,2</u>	<u>118,6</u>	<u>123,7</u>	<u>110</u>	<u>120</u>	<u>115</u>	<u>119,8</u>
Durchschn. Blutdruck	<u>180</u>	<u>78</u>	<u>81,2</u>	<u>82,5</u>	<u>77,5</u>	<u>85</u>	<u>79,7</u>
z. Zpt. der Geburt	<u>127,7</u>	<u>113,8</u>	<u>114,2</u>	<u>115</u>	<u>117,5</u>	<u>110</u>	<u>119,8</u>
	<u>80,5</u>	<u>79,6</u>	<u>70,7</u>	<u>82,5</u>	<u>80</u>	<u>75</u>	<u>78,6</u>
Durchschn. Körpertemperatur(°C)	36,9	37,0	37,0	36,9	36,8	37,5	36,9
z. Zpt. der Geburt	36,9	36,9	37,0	37,2	37,0	37,5	37,0
Durchschn. Blutdruck	<u>+8,3</u>	<u>-3,8</u>	<u>-11,6</u>	<u>+5</u>	<u>-2,5</u>	<u>-5</u>	<u>+0,7</u>
Zunahme/Abnahme	+1,4	+1,9	-13,3	0	+2,5	-10	-0,8
Durchschn. Temperatur	+0,1	-0,18	-0,05	+0,25	+0,25	0	+0,02
Zunahme/Abnahme							

F. LITERATURÜBERSICHT

- 1 Aherne, W., M.S. Dunnill: Morphometry of the human placenta. Brit.med.bull. 22 (1966) 1.
- 2 Ahlquist, R.P.: A study of the adrenopic receptors. Amer. J. Physiol. 153 (1948) 586.
- 3 Ånggård, E.: The isolation and determination of prostaglandins in lung of sheep, guinea-pig, monkey and man. Biochem. Pharmacol. 14 (1965) 1507-1516.
- 4 Ånggård, E., B.Samuelsson: Participation and Properties of a 15 hydroxyprostaglandin-dehydrogenase from swine lung. Arkiv Kemi 25 (1966) 293-300.
- 5 Beazley, J.M., A.Gillespie: Double-blind trial of prostaglandin E_2 and oxytocin in induction of labour. Lancet I (1971) 152.
- 6 Beazley, J.M., C.J.Dewhurst, A.Gillespie: The induction of labour with prostaglandin E_2 . J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 77 (1970) 193.
- 7 Bergström, S., H.Danielsson, B.Samuelsson: The enzymatic formation of prostaglandin E_2 from arachidonic acid. Biochem. biophys. Acta (Amst.) 90 (1964) 207.
- 8 Bergström, S., L.S.Carlson, J.R.Weeks: The prostaglandins: A family of biologically active lipids. Pharmacol. Rev. 20 (1968) 1.
- 9 Braaksma, J.T., W.E.Brenner, J.I.Fishburne, L.Staurowski: Intra-uterine extra-amniotic administration of prostaglandin F 2α for the therapeutic abortion. Amer. J.Obstet. (1972) 114-115.

- 10 Bolton, J.P., M.M. Cohen: Effect of the E_2 prostaglandins on gastric mucus production in rats. Surg. Forum 27 (1976) 402.
- 11 Borell, U., I. Fernstrom, L. Ohlson, N. Wiquist: Effect of uterine contraction on the human uteroplacental blood circulation. Amer. J. Obstet. Gynec. 89 (1964) 881.
- 12 Borell, U., J. Fernstrom, A. Westman: Eine arteriographische Studie des Plazentarkreislaufes. Geburts. und Frauenheilk. 18 (1958) 1.
- 13 Brock-Utne, J. G., A. J. Barclay, P. J. C. Houlton: Gastric volume and acidity at caesarean section. SA Medical Journal (1977) 182.
- 14 Brosens, I.: A study of the spiral arteries of the decidua basalis in normotensive and hypertensive pregnancies. J. Obstet. Gynec. Brit. Emp. 71 (1964) 222.
- 15 Brown, A. A.: Induction of labour by amniotomy and intravenous infusions of oxytocic drugs - a comparison between prostaglandins and oxytocin. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 80 (1973) 111.
- 16 Bygdeman, M., F. Beguin, M. Toppozada, N. Wiquist: Intrauterine administration of prostaglandin F 2alpha for induction of abortion. Amer. Inst. Bioscience 9.
- 17 Bygdeman, M.: The effect of different prostaglandins on the human myometrium in vitro. Acta physiol. scand. (Suppl. 242) 63 (1964) 1.

- 18 Bygdeman, M., B. Fredricsson, K. Svanborg u. B. Samuelsson:
The relation between fertility and prostaglandin
content of seminal fluid in man. Fertil. and Steril.
21 (1970) 622.
- 19 Bygdeman, M., B. Samuelsson: Analyses of prostaglandins
in seminal fluid. Clin. Chim. Acta 13 (1966) 465.
- 20 Bygdeman, M., S. U. Kwon, N. Wijkvist: Prostaglandins.
Almqvist und Wiksell, Stockholm 1967.
- 21 Bygdeman, M., S. U. Kwon, T. Mukherjee, N. Wijkvist: Effect
of intravenous infusion of prostaglandin E_1 and E_2
on motility of the pregnant human uterus.
Amer. J. Obstet. Gynec. 102 (1968) 317.
- 22 Bygdeman, M., S. U. Kwon, T. Mukherjee, U. Roth-Brandel,
N. Wijkvist: The effect of the prostaglandin F
compounds on the contractility of the pregnant human
uterus. Amer. J. Obstet. Gynec. 106 (1970) 567.
- 23 Bygdeman, M., U. Roth-Brandel, N. Wijkvist: Induction of
labour by intravenous infusion of prostaglandin.
No. 150 of Abstracts of the 6th World Congress of
Gynaecology and Obstetrics. April 1970, New York.
- 24 Caldeyro-Barcia, R.: Physiology of the uterine
contraction. Clin. Obstet. Gynec. 3 (1960) 386.
- 25 Caldeyro-Barcia, R.: In: Physiology of prematurity;
hrsg. von J. T. Lanman. Macy Foundation, New York
1957 (S. 128-139).
- 26 Clitheroe, H. J., V. R. Pickles: The separation of the
smooth-muscle stimulants in menstrual fluid.
J. Physiol. (Lond.) 156 (1961) 225.

- 27 Cretius, K.: Die Geburt. In: Schwalm H., G.Döderlein: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Bd. II. München-Berlin, Urban und Schwarzenberg, 1964; S. 360.
- 28 Cretius, K.: Pathologie der Wehentätigkeit. In: Saling E., J.W.Dudenhausen: Perinatale Medizin, Bd. III, 4. Dtsch. Kongr. für perinatale Med. Berlin 1971; Stuttgart, Thieme Verlag 1972; S. 251.
- 29 Csapo, A.: Initiation of labor. Symposium 15.-18. 12. 73, Princeton, USA.
- 30 Cunningham, F.G., K.Cox, J.C.Bryans: Oral prostaglandin E_2 for labour induction in high-risk pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 125 (1976) 881.
- 31 Dale, H.H.: On some physiological actions of Ergot. J. physiol. (Lond.) 34 (1906) 163.
- 32 Dorp D.a.van, R.K.Beerthuis, D.H.Nugteren, H.Vonkeman: Enzymatic conversion of all-cis polyunsaturated fatty acids into prostaglandins. Nature 303 (1964) 839-841.
- 33 Dorp D.a.van, R.K.Beerthuis, D.H.Nugteren, H.Vonkeman: The biosynthesis of prostaglandins. Biochim. biophys. Acta (Amst.) 90 (1964) 204-207.
- 34 Eliasson, R., N.Posse: The effect of prostaglandin on the non-pregnant human uterus in vivo. Acta obstet. gynec. scand. 39 (1960) 112.
- 35 Embrey, M.P.: The effect of prostaglandins in human pregnant uterus. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 76 (1969) 783.

- 36 Embrey, M.P.: Induction of abortion by prostaglandins E_1 and E_2 . Brit. med. J. 2 (1970) 258.
- 37 Embrey, M.P., K. Hillier: Extra-amniotic prostaglandin administration for induction of abortion. Advances in Biosciences 9. Int. Conf. on Prostaglandin. Vienna, Sept. 25-28, 1972. Pergamon Press, Vieweg.
- 38 Embrey, M.P., K. Hillier: Therapeutic abortion by intrauterine installation of prostaglandins. Brit. med. J. 1 (1971) 588.
- 39 Embrey, M.P., K. Hillier, P. Mahendran: Induction of abortion by extra-amniotic administration. Brit. med. J. 3 (1972) 146-149.
- 40 Euler, U.S. von, R. Eliasson: Prostaglandins. Medical chemistry monographs, Vol. 8, Academic Press, New York 1967.
- 41 Ganong W.F.: Med. Physiologie. Berlin-Heidelberg-New York 1972. 2. Auflage; Physiologische Grundlagen.
- 42 Ganong, W.F.: Physiologische Grundlagen. Berlin-Heidelberg-New York 1972, 2. Auflage.
- 43 Ganong, W.F.: Med. Physiologie. Berlin-Heidelberg-New York 1972. 2. Auflage S. 583.
- 44 Gillespie, A., J.M. Beazley: Ideal means of fertility control. Lancet 1 (1970) 717.
- 45 Goldblatt, M.W.: Properties of human seminal plasma. J. Physiol. (Lond.) 84 (1935) 208.
- 46 Hamberg, M., B. Samuelsson: Prostaglandins in human seminal plasma. J. Biol. Chem. 241 (1966) 257.

- 47 Hawkins, D.F.: In: Ramwell P.W., J.E.Shaw: Prostaglandin-Symposium of the Worcester Foundation for Experimental Biology, Interscience Publishers, New York 68.
- 48 Hillemanns,H.G., F. Mross, H.Schneller, H.Steiner:
Die programmierte Geburt. Geburtsh. und Frauenheilk.
37 (1977) 373-386.
- 49 Hinman, J.W.: The prostaglandins. Bioscience 17 (1967) 779.
- 50 Horton, E.W.: In: Stacey R.S.,J.M.Robson: Recent Advances Pharmacology, ed. 4 Eds., Churchil London 1968.
- 51 Horton, E.W.: Biological activities of pure prostaglandins. Experientia 21 (1956) 113-118.
- 52 Iskander,M.N.: A comparison of the efficacy and safety of extra-amniotic prostaglandin E_2 and intravenous prostaglandin E_2 for the induction of labour in patients with unripe cervixes.J.Int.Med.J 1 (1971) 260.
- 53 Jung, H.: Physiologie der Wehentätigkeit. Gynäkologie 7 (1974) 59.
- 54 Jung, H.: Erregungsleitung und Erregungsbildung am Uterus. Z. Geburtsh.Gynäk. 147 (1956) 51.
- 55 Jung,H.: Pathologie der Wehentätigkeit - uterine Dystokie. Gynäkologie 7 (1974) 68-73.
- 56 Karim, S.M.M.: Once-a-month vaginal administration of Prostaglandins E_2 and $F_{2\alpha}$ for fertility control. Contraception 3 (1971) 173.
- 57 Karim, S.M.M.: A smooth muscle contracting substance in extracts of human umbilical cord. J.Pharmacol. 18 (1966) 519.

- 58 Karim, S.M.M.: The identification of prostaglandins in human umbilical cord. Brit. J.Pharmacol. Chemotherap. 29 (1967) 230.
- 59 Karim, S.M.M.: Appearance of Prostaglandin $F_{2\alpha}$ in human blood during labour. Brit.med.J. 4 (1968) 618.
- 60 Karim, S.M.M.: Prostaglandins in fertility control. Lancet I (1970) 1115.
- 61 Karim, S.M.M.: Effects of oral administration of prostaglandins E_2 and F_2 of the human uterus. J.Obstet.Gynaec.Brit. Cwlth. 78 (1971) 294.
- 62 Karim, S.M.M.: Use of prostaglandin E_2 in the management of missed abortion, missed labour and hydatidiform mole. Brit.med.J. 3 (1970) 196.
- 63 Karim, S.M.M.: Oral administration of prostaglandins for the induction of labour. Brit.med.J. 1 (1971) 260.
- 64 Karim, S.M.M., G.M.Filshie: Therapeutic abortion using prostaglandin $F_{2\alpha}$. Lancet I (1970) 157.
- 65 Karim, S.M.M., G.M.Filshie: Use of prostaglandin E_2 for therapeutic abortion. Brit.med.J.3 (1970) 198.
- 66 Karim, S.M.M., J.Devlin: Prostaglandin content of amniotic fluid during pregnancy and labour. J.Obstet.Gynaec.Brit.Cwlth. 74 (1967) 230.
- 67 Karim, S.M.M., K.Hillier: Prostaglandins and spontaneous abortion. J.Obstet.Gynaec.Brit.Cwlth. 77 (1970) 837.

- 68 Karim, S.M.M., K.Hillier, R.R.Trussell, R.C.Patel: Induction of labour with prostaglandin E_2 . J.Obstet.Gynaec. Brit. Cwlth. 77 (1970) 200.
- 69 Karim, S.M.M., S.D.Sharma: Therapeutic abortion and induction of labour by the intravaginal administration of prostaglandins E_2 and $F_{2\alpha}$. J.Obstet.Gynaec.Brit.Cwlth. 78 (1971) 294.
- 70 Karim, S.M.M., S.D.Sharma: Second trimester abortion with single intraamniotic injection of prostaglandins E_2 or $F_{2\alpha}$. Lancet 2 (1971) 47.
- 71 Karim, S.M.M., S.D.Sharma: Oral administration of prostaglandins for the induction of labour. Brit. med. J. 1 (1971) 260.
- 72 Karim, S.M.M., R.R.Trussell, R.C.Patel, K.Hillier: Response of pregnant human uterus to prostaglandin- $F_{2\alpha}$ -induction of labour. Brit.med.J. 4 (1968) 621.
- 73 Karim, S.M.M., R.R.Trussell, K.Hillier, R.C.Patel: Induction of labour with prostaglandin $F_{2\alpha}$. J.Obstet.Gynaec.Brit.Cwlth. 76 (1969) 769.
- 74 Karlson, S.: The influence of seminal fluid on the motility of the of the non-pregnant human uterus. Acta obstet. gynec. scand. 38 (1959) 503.
- 75 Kirton, K.T., B.B.Pharris, D.D.Fabres: Luteolytic effects of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in primates. Proc.Soc.exp.Biol.Med. 133 (1970) 314.

- 76 Klausch, B., H. Kyank: Prostaglandine in Gynäkologie und Geburtshilfe. Zbl. Gynäk. 94 (1972) 705-719.
- 77 Klausch, B., H. Kyank: Prostaglandine in Gynäkologie und Geburtshilfe. Zbl. Gynäk. 94 (1972) 709.
- 78 Kuschinsky, G., H. Lüllmann: Pharmakologie. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1974.
- 79 Lee, Y.H., W.D. Cheng, R.G. Bianchi, K. Mollison, J. Hansen: Effects of oral administration of prostaglandin E₂ on gastric secretion and experimental peptic ulcerations. Prostaglandins 3 (1973) 29.
- 80 Leonhardt, H.: Ovarieller und Menstruationszyklus - Histologie und Zytologie des Menschen. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1971; S. 401.
- 81 Muscholl, E., K.H. Rahn: Adrenerge alpha- und β -Rezeptoren und ihre spezifischen Hemmstoffe. Klin. Wschr. 46 (1968) 113.
- 82 Peskett, W.G.H.: Magensaftvolumen vor der Sectio caesarea. Anaesthesia 28 (1973) 509.
- 83 Pharris, B.B., L.J. Wyngarden: Prostaglandins in endometrium and menstrual fluid from normal and dysmenorrhoeic subjects. Proc. soc. exp. Biol. (N.Y.) 130 (1969) 92.
- 84 Pharris, B.B., L.J. Wyngarden, G.D. Gutknecht: In: Rosenberg E., Gonadotropins 1968. Los Altos. Geron-X. California 1968.

- 85 Pickles, V.R.: Myometrial response to the menstrual plain-muscle stimulant. J.Endocr. 19 (1959) 150.
- 86 Pickles, V.R.: The prostaglandins. Biol.Rev. 42 (1967) 614-652.
- 87 P.C.Clegg, U.J.Hall, V.R.Pickles: The altion of ketonic prostaglandins on the guinea-pig myometrium. J.Physiol. (Lond.) 183 (1966) 123.
- 88 Pickles, V.R., W.J.Hall, F.A.Best, G.N.Smith: Prostaglandins in endometrium and menstrual fluid from normal and dysmenorrhoeic subjects. J.Obstet.Gynec.Brit. Cwlth. 72 (1965) 185.
- 89 Pike, J.E., J.R.Weeks: The prostaglandine-a bibliographie. The Upjohn CL., Kalamazoo, 1971.
- 90 Potts, M.: Birth Control. IPPF Med. Bull. 4 (1970) 5,1.
- 91 Quilligan, E.J., L.Cibils: Oxygen tension in the intervillous space. Amer.J.Obstet.Gynec. 88 (1964) 572.
- 92 Ramsey, E.M., C.B.Martin jr., M.W.Donner: Radiographic studies of the venous drainage of the placenta in rhesus monkeys. Obstet. and Gynec. 25 (1965) 417.
- 93 Ramsey, E.M., G.W.Corner jr., M.W.Donner: Serial and cineradiographic visualization of the maternal circulation in the primate (hemochorial) placenta. Amer. J. Obstet. Gynec. 86 (1963) 213.
- 94 Ramwell, P., J.E.Shaw: Proc. Conf. on Prostaglandins. Ann. (N.Y.) Acad. Sci. 190 (1971).

- 95 Roberts, G., A.C. Turnbull: Uterine hypertonus during labour induced by prostaglandins. *Brit. med. J.* 1 (1971) 702.
- 96 Roberts, R.B., M.A. Shirley: Reducing the risk of acid aspiration during cesarean section. *Anesthesia and Analgesia*, Vol. 53, No. 6, (1974).
- 97 Roth-Brandel, U., M. Bygdeman, N. Wiggvist: Effect of intravenous administration of prostaglandin E_1 and $F_{2\alpha}$ on the contractility of the non pregnant human uterus in vivo. *Acta obstet. gynec. scand. Suppl.* 5/49 (1970) 19.
- 98 Roth-Brandel, U., M. Bygdeman, N. Wiggvist: A comparative study on the influence of prostaglandin E_1 , oxytocin and ergometrin on the pregnant human uterus. *Acta obstet. gynec. scand. Suppl.* 5/49 (1970) 1.
- 99 Roth-Brandel, U., M. Bygdeman, N. Wiggvist, S. Bergström: Prostaglandins for induction of therapeutic abortion. *Lancet* 1 (1970) 190.
- 100 Roth-Brandel, U., M. Adams: An evaluation of the possible use of Prostaglandin E_1, E_2 and $F_{2\alpha}$ for induction of labour. *Acta obstet. gynec. scand. Suppl.* 5/49 (1970) 9.
- 101 Samuelsson, B.: *Angew. Chemie. Int. Ed.* 4 (1965) 410.
- 102 Sandberg, F., A. Ingelman-Sundberg, G. Ryden: The effect of Prostaglandin E_1 on the human uterus and the fallopian tubes in vitro. *Acta obstet. gynec. scand.* 42 (1964) 1, 269.

- 103 Sandberg, F., A. Ingelman-Sundberg, G. Ryden: The effect of prostaglandin E_2 and E_3 on human uterus and fallopian tubes in vitro.
Acta obstet. gynec. scand. 43 (1964) 95.
- 104 Sandberg, F., A. Ingelman-Sundberg, G. Ryden: The effect of prostaglandin $F_{1\alpha}$, $F_{1\beta}$, $F_{2\alpha}$, $F_{2\beta}$ on the human uterus and the fallopian tubes in vitro.
Acta obstet. gynec. scand. 44 (1965/66) 585.
- 105 Sandberg, F., A. Ingelman-Sundberg, G. Ryden, I. Joelsson:
In: Bergström S., B. Samuelsson, Prostaglandins.
Almqvist and Wiksell, Stockholm 1967.
- 106 Schwarcz, R., O. Althabe, L. Fisch, R. M. Pinto:
Relationship between intervillous space, amniotic fluid and maternal arterial blood pressures.
Amer. J. Obstet. Gynec. 98 (1967) 924.
- 107 Speidel, J. J., R. T. Ravenholt: Ideal means of fertility control.
Lancet 1 (1970) 565.
- 108 Steiner, H., H. P. Zahradnik, H. G. Hillemanns, M. Breckwoldt:
Behandlung der sekundären Wehenschwäche mit Prostaglandin E_2 . Geburtsh. u. Frauenheilk. 37 (1977) 495.
- 109 Steiner, H., R. Weitzel, H. P. Zahradnik: Vergleichende Untersuchungen zwischen Geburtseinleitungen mit Prostaglandin und Orasthin.
Geburtsh. und Frauenheilk. 36 (1976) 773-777.

- 110 Spellacy, W.N., W.C. Buhi, K.K.Holsinger:
Amer. J. Obstet. Gynec. 111 (1971) 239.
- 111 Weidinger, H., W.Wiest: Modellvorstellung zur Wirkung
betasympathiko-mimetischer Substanzen.
Z. Geburtsh. Perinat. 177 (1973) 223.
- 112 Weidinger, H.: Neuere Modellvorstellungen zur Wirkung
der Beta-Adrenergika am Uterus.
Thieme-Verlag, Stuttgart (1975), S.9.
- 113 Wigvist, N., M.Bygdeman: Induction of therapeutic
abortion with intravenous prostaglandin $F_{2\alpha}$.
Lancet 1 (1970) 889.
- 114 Wigvist, N., M.Bygdeman: Therapeutic abortion by local
administration of prostaglandin. Lancet 2 (1970) 716.
- 115 Wigvist, N., M.Bygdeman, S.U.Kwon, T.Mukherjee, U.Roth-Brandel:
Effect of prostaglandin E_1 on the midpregnant
human uterus. Amer.J.Obstet.Gynec. 102 (1968) 327.

G. LEBENSLAUF DES VERFASSERS

Geboren am 15. Dezember 1946 in München. Nach dem Besuch der Volksschule in München, Abschlußprüfung der Grundständigen Mittelschule im Juni 1964.

Das Abitur holte ich am 28. Juni 1969 in München nach. Danach folgten zwei Jahre Studium der Physik, dann das Studium der Humanmedizin.

Medizinalassistentenzeit vom 1. September 1978 bis 31. Dezember 1978. Innere Medizin an der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München.

Vom 1. Januar 1979 bis 31. August 1979 Chirurgie am Kreiskrankenhaus München-Perlach.

Approbation als Arzt am 13. September 1979.

Chirurgischer Assistent am Kreiskrankenhaus München-Perlach vom 1. September 1979 bis 30. November 1980 bei Chefarzt Dr. E. Hanfstaengl. Ab 1. Oktober 1980 bei Chefarzt Dr. H. Burghart.
